

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple - Un But - Une Foi

Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB)

Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS)

Malaria Research and Training Center (MRTC)



U.S.T.T-B

Année universitaire 2019-2020 N°...../2020



TITRE

**DYNAMIQUE DE L'INFECTION PALUSTRE DANS UNE COHORTE
D'ENFANT A BANDIAGARA, MALI**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 22 juillet 2020

Devant le jury de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Par Monsieur **Ahmed Mohamed KONATE**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (DIPLOME D'ETAT).

JURY

Président : Pr Mahamadou Ali THERA
Membres : Dr Souleymane DAMA
Dr Vincent SANOGO
Co-directeur de thèse : Dr Drissa COULIBALY
Directrice de thèse : Pr Agrégée Safiatou NIARE-DOUMBO

DEDICACES

- A mon père Oumar KONATE

Tu es à l'origine de ce que je suis aujourd'hui car tu as suivi mes pas jusqu'à maintenant, tu m'as appris le sens de l'honneur, de la dignité, de l'humilité, de la morale, de la justice et du pardon. Tu as toujours été un exemple pour toute la famille car tu es un travailleur acharné, rigoureux et exigeant envers toi-même et les autres. Ta rigueur, ta persévérance et ton courage dans le travail ont été pour nous une source d'inspiration inépuisable. Papa je ne pourrai jamais te récompenser. Que le Bon Dieu te donne une longue vie afin que tu puisses profiter de tous les succès et réussites de tes enfants. Amina yarabi !

- A ma mère Fatoumata TRAORE

Tu as été pour nous une mère exemplaire. Merci pour tout ce que tu nous as donné en commençant par la vie. Ton affection, ton amour, tes conseils et ton dévouement pour la réussite de tes enfants n'ont jamais fait défaut, ce travail est le tien. Que le Bon Dieu te garde encore longtemps auprès de nous dans la meilleure santé et dans le bonheur. Amina yarabi !

- **A mes Tontons** Aboubacar Sidiki, Mamadi, Youssouf, Daouda, Bourama, Papa, Ladjji KONATE, Hasseye Bakaina TOURE, Bocar FOFANA, Kassoum TOGOLA, Daouda TOGOLA, Aladji TRAORE, Babadjènè TRAORE, Bocar Yiri, Oumar FOFANA, Alpha FOFANA, Aladji GABA, Ousmane TRAORE, Aly B TRAORE et tous les autres.

Merci pour vos soutiens, vos bénédictions et vos conseils durant tous mes cursus universitaires. Vous m'avez appris le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Vos prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études. Que le Bon Dieu vous accorde une longue vie dans la santé et dans le bonheur. Amina yarabi !

- **A mes Tantes** Tata KONATE, Chata KONATE, Fatoumata KONATE, Hawa DEMBELE, Niagalé, Konomoye TOURE, Aicha CAMARA, N'ha Sylla TOURE, Ami KONATE, Kadi DEMBELE, Hawoye CISSE, Maï TRAORE et tous les autres.

Merci pour vos bénédictions, vos conseils, vos soutiens et vos accompagnements durant tous mes parcours universitaires. Que le Bon Dieu vous donne encore une longue vie que vous vous continuiez à me soutenir. Amina yarabi !

- **A la mémoire de mes grands-parents**, feu(e)s Sambou KONATE et Moussokoura KONATE

J'aurai tant aimé que vous soyez avec moi pour cette occasion mais le destin en a décidé autrement et vous resterez à jamais dans mon cœur. Dormez en paix que le Bon Dieu vous accueille dans son paradis. Amina yarabi !

- **A mes grands-parents** Alphamoye Yiri, Nadogomani KONE, Kadiatou TRAORE.

Merci pour tout. Que le Bon Dieu vous donne encore une longévité que je puisse encore bénéficier de vos guides. Amina yarabi !!!

- **A ma chère et bien-aimée Djenebou SERIBALA**

Aucun mot ne peut exprimer mes sentiments pour toi. Merci pour ton soutien et ton amour sans faille pour moi. Le Bon Dieu nous a unis et je donnerais le meilleur de moi-même pour que nous restions ensemble. Que le Bon Dieu donne compréhension mutuelle, longue vie et beaucoup de bonheur dans un foyer paisible. Ce travail est le tien, Amour de ma vie !

- **A mes chers frères et sœurs** Mariam H KONATE, Ben Souayib KONATE, Adia Kadia KONATE, Abass M KONATE, Aicha Fanta KONATE, Moussa KONATE, Sambou KONATE, Mahamane FOFANA, Sidiki FOFANA, Amineta FOFANA, Maimouna TRAORE, Jolie GABA, Bamoye YARO, Bourama KONE, Niaber THERA, Moye THERA, Bakaina THERA, Moulaye THERA

Je sais la fierté et la confiance que vous portez à mon égard, vous avez toujours suivi mes études avec intérêt, je tiens donc à vous exprimer mes sentiments fraternels. Puisse Allah vous donner longue vie dans la santé et bonheur. Amina yarabi !

- **A mes chers neveux et nièces**

Que le Bon Dieu vous garde pour vos parents. Que ce travail soit un exemple pour vous et je vous aime de tout mon cœur et j'espère que vous réaliserez tous vos rêves.

- **A toute la famille KONATE**

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez

quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que le Bon Dieu vous garde et vous procure santé et bonheur. Amina yarabi !

MES SINCERES REMERCIEMENTS

- **A ALLAH**, Le tout Puissant, le Tout-Miséricordieux et le Très Miséricordieux.

Pour Ta miséricorde, Ta bonté et Ta grâce qui m'ont accompagné tout au long de mon existence. Seigneur Dieu, merci pour tout ce qui arrive dans ma vie. J'ose vous demander une chose aujourd'hui et pour le reste de ma vie : l'esprit d'un bon médecin qui saura appliquer la science qu'il a appris dans le plus grand respect des principes fondamentaux de la vie.

Je prie le Bon Dieu d'accepter, ce modeste travail en témoignage de ma reconnaissance et de ma foi. Fasse que je me souvienne toujours de Toi en toute circonstance et que mes derniers mots sur cette terre soient la « CHAHADA ». Amina yarabi !!!

- **Au prophète Mohamed (SAW)**

Que la paix et la grâce d'Allah soient sur toi Mohamed (saw) !!!

- **Au Pr DOUMBO Safiatou NIARE**

Vous m'avez accueilli à bras ouverts et vous avez eu confiance en moi en me confiant ce sujet de thèse. Merci cher maître pour votre humilité, votre disponibilité, vos encouragements et votre abord facile. Que le Bon Dieu vous bénisse et vous accorde une longue vie. Amina yarabi !

- **A tous mes Maîtres** de l'enseignement primaire, secondaire et de l'enseignement supérieur de la faculté de médecine et d'odontostomatologie (FMOS) et à tous ceux qui ont participé à ma formation. Que le Bon DIEU vous bénisse. Amina yarabi !

- **A mes chers ami(e)s** Daniel DACKOUO, Daouda KOROBARA, Djibril B MAIGA, Saidou SOW, Moussa DABO, Salif THIAM, Cheick O SIDIBE, Salia M DRAME, Siaka BAGAYOGO, Jean M TIAMA, Mohamed LATEEF, Tidiani KEITA, Lassine BOUARE, Aboubacar S COULIBALY, Coly DIAWARA, Madou COULIBALY, Bakary D COULIBALY, Mountaga DIALLO, Baba TRAORE, Kalilou SAMAKE, Doua KANTE, Seydina O MAGUIRAGA, Abdoulaye TRAORE, Richard DACKOUO, Mansada SISSOKO, Adama OUEDRAGO, Salif COULIBALY, Bourama SIDIBE, Samba COULIBALY, Samba

NIAGANDO, Aguibou NIAGANDO, Abou PLEA, Sekouba TOUNKARA, David BOUARE, Mariam TRAORE, Bibata DIALLO, Oumou DEMBELE, Mariam DIALLO, Aichata OUREBA, Aminata COULIBALY et Assitan COUMARE.

Où que vous soyez, c'est avec un cœur plein de reconnaissance que je vous remercie pour ces moments de joie ainsi que de tristesse partager avec vous. Trouvez ici, le témoignage de tout mon amour pour votre soutien inconditionnel. Je vous souhaite une vie pleine de réussite, de succès, de santé et de bonheur. Amina yarabi !

- A l'association des Elèves et Etudiants Nionois en Santé « AENSA ».

Vous m'aviez permis de me sentir chez moi au Point-G, je me suis épanoui dans cette grande famille et de découvrir le sens relationnel de la vie. J'ai été gracieusement honoré de la confiance que vous avez porté en me nommant Secrétaire Général de cette association. Merci pour ces merveilleux moments passés à vos côtés. Que le Bon Dieu vous bénisse. Amina yarabi !

- Au Groupe « LEO CLUB SIGUI DANKELE de Bamako »

Vous avez été une source d'inspiration et de motivation pour les aides humanitaires. A tous les membres du club, merci d'avoir accepté mon adhésion et de croire en moi pour le travail bien fait. Que le Bon Dieu nous bénisse. Amina yarabi !

- A toute la 9^{ème} promotion du numerus clausus « Promotion Feu Pr Ibrahim Alwata MAIGA » Merci pour les moments passés ensemble et merci pour votre aide et soutien. A tous mes collègues de cette promotion qui sont décédés que vos âmes reposent en paix. Amina yarabi !

- Aux thésards de l'équipe de Mycologie du MRTC: Bintou DIARRA, Adam GARANGO, Nana Kadia DIARRA et Jacques ARAMA

Aucun mot ne pourrait exprimer ma joie, depuis que je vous ai rencontré. Nous sommes devenus plus que des complices. Que le Bon Dieu nous garde une longue vie pour la réalisation de nos rêves. Amina yarabi !

- **Aux aînés de l'équipe de Mycologie du MRTC:** Dr Jacob Nianwalou DARA, Dr BAMADIO, Dr Amatigué Baba ZEGUIME. Merci pour vos précieux conseils et de l'ambiance chaleureuse du partage. Que le Bon Dieu vous assiste. Amina yarabi !

- **Aux aînés Marseillais :** Dr Aly KODIO, Dr Amadou TOGO, Dr Sory I TRAORE, Dr Adama Z DIARRA, Dr Abdoulaye GUINDO, Dr SISSOKO, Dr Issa DIARRA, Dr Salimata KONATE, Dr Aminata CAMARA, Dr Ami DIAKITE, Dr Issouf SEREME, Dr Cheick O GUINDO, Dr Zelika, Dr Anselme, Dr Elisabeth SOGODOGO et Dr Amadou DICKO.

Merci pour vos conseils et soutiens pendant mon séjour. Que le Bon Dieu vous accorde une longue vie pour réaliser vos rêves. Amina yarabi !

- **A la famille MEDRU et DELGEME :** Pr Abdoulaye DJIMDE, Dr Mamadou TEKETE, Dr Souleymane DAMA, Dr Amadou NIANGALY, Dr Antoine DARA, Dr Nouhoum DIALLO, Dr DOUMBIA Dagansa, Dr Kadiatou HAIDARA, Mme Fanta SOGORE, Mr Bassirou DIAKITE, Mr Bilaly TRAORE. Merci pour m'avoir accueilli et pour l'initiation à la biologie moléculaire.

- **A toute l'équipe de Parasito-Mycologie IHU Infection Méditerranée MARSEILLE:** Pr Stéphane RANQUE, Dr Aly KODIO, Mr Amed Mohamed dit MOMO, Mme Carole, Mlle Carine COUDRE, Mr Abdrahim, Mlle Jihanne, Mr Seybata DEM, Mlle Aurelie

Je ne pourrai vous remercier assez pour l'accueil chaleureux, la qualité de la formation et le service que vous m'avez rendu tout au long de mon séjour. Que le Bon Dieu vous bénisse. Amina yarabi !

- **A toute l'équipe de Data management :**

Plus particulièrement Ismaila THERA pour le soutien indéfectible. Que le Bon Dieu vous assiste dans tout ce que vous allez entreprendre. Amina yarabi !!!

- **A notre très cher Regretté Professeur Feu Ogobara K DOUMBO**

De votre vivant, vous avez toujours œuvré pour notre formation et réussite, c'est le fruit de vos efforts. Vous avez été un maître exemplaire pour nous. Dormez en paix cher maître. Amina yarabi !

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du jury

Pr Mahamadou Ali THERA, MD, MPH, PhD

- ✓ **Professeur Titulaire de Parasitologie-Mycologie à la FMOS/USTTB**
- ✓ **Directeur Scientifique du BMP (Bandiagara Malaria Project)/MRTC/DEAP**
- ✓ **Membre de l'Académie des Sciences du Mali**
- ✓ **Chevalier de l'Ordre National du Mali**
- ✓ **Membre de l'Académie Africaine des Sciences (AAS)**

Cher Maître, nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples sollicitations. L'immensité de vos connaissances scientifiques, votre rigueur dans le travail, votre humilité font de vous un grand maître admiré et respecté de tous.

Nous vous prions d'accepter cher Maître, le témoignage de nos sentiments les plus distingués et les plus respectueux.

A notre Maitre et Membre du jury

Dr Souleymane DAMA, PharmD, PhD

- ✓ **Maitre-assistant en Parasitologie-Mycologie à la FAPH/USTTB**
- ✓ **DEA en Pharmacologie préclinique et clinique**
- ✓ **Pharmacien Chercheur au MRTC**
- ✓ **Responsable du site de MRTC/Sotuba**

Cher Maitre, nous avons apprécié votre simplicité, votre courtoisie, vos qualités intellectuelles et humaines. Vos critiques et suggestions ont été d'un apport inestimable dans la réalisation de ce document.

Veillez accepter cher maitre, l'expression de notre grande admiration.

A notre Maitre et Membre du jury

Dr Vincent SANOGO, PharmD

- ✓ **Docteur en Pharmacie**
- ✓ **Paludologue certifié de l'OMS**
- ✓ **Chef de division Prévention et Prise en charge des cas au Programme National de Lutte contre le Paludisme du Mali (PNLP)**

Cher Maitre, nous sommes très heureux de votre présence dans ce jury. Vous nous avez honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Votre désir profond de valoriser la profession fait de vous un homme respectable. Recevez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre Maitre et Co-Directeur de thèse

Dr Drissa COULIBALY, MD, PhD

- ✓ **Attaché de recherche en Parasitologie-Mycologie à la FMOS/USTTB**
- ✓ **Parasito-Entomologiste médical**
- ✓ **Médecin chercheur au BMP-MRTC**
- ✓ **Responsable du Site de Bandiagara**
- ✓ **Post-doc Fellow du Malaria Research Capacity Development in West and Central Africa (MARCAD).**

Cher Maitre, ce travail est avant tout le fruit de vos efforts. Nous avons apprécié vos qualités humaines et scientifiques tout au long de ce travail. Votre disponibilité constante ; votre simplicité, votre amour pour le travail bien fait et surtout votre patience font de vous un maitre respectable et admiré. Merci pour votre soutien et les conseils que vous nous avez prodigués.

Permettez-nous cher maitre de vous adresser l'expression de notre profond respect et de nos sincères remerciements.

A notre Maitre et Directrice de thèse

Pr Agrégée DOUMBO Safiatou NIARE MD, PhD

- ✓ **Agrégée de Parasitologie-Mycologie à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)/USTTB**
- ✓ **Conseiller chargé de la prospection du PTR-SANTE du CAMES au Mali,**
- ✓ **Responsable du laboratoire biologique de l'unité d'immunogénétique du Malaria Research and Training Center (MRTC)**
- ✓ **Chef de laboratoire de diagnostic mycologique du MRTC/ Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP)**
- ✓ **Secrétaire générale de l'Association des Femmes Scientifiques du Mali (AFSM)**

Chère Maitre, vous nous avez fait un immense honneur en nous acceptant dans votre équipe de recherche. Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez placée en nous proposant ce travail.

Nous avons apprécié vos grandes qualités scientifiques et humaines, vos enseignements et surtout votre sens élevé de la responsabilité et de la rigueur dans le travail. Vous avez cultivé en nous, l'endurance, la persévérance, le sens du travail bien fait et surtout la patience. Votre simplicité, votre disponibilité, votre rigueur, votre dynamisme font de vous une femme respectueuse, respectable et d'une immense grandeur.

Chère Maître veuillez recevoir en toute modestie l'expression de notre immense gratitude.

Liste des tableaux

Tableau I : Classification du paludisme en fonction du niveau d'endémicité6

Tableau II : OMS 2014 : paludisme grave à falciparum (critères de définitions du paludisme grave à *falciparum*)14

Tableau III : Politique de prise en charge du paludisme au Mali.....17

Tableau IV : Les 5 médicaments de Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) recommandés par l'OMS pour le traitement du paludisme non compliqué.....18

Tableau V : Les différentes espèces plasmodiales ciblées pour identification par PCR.....28

Tableau VI : Répartition de la population selon le sexe.....31

Tableau VII : Répartition de la population selon la classe d'âge.....31

Tableau VIII : Répartition de la population selon les ethnies.....32

Tableau IX : Répartition de la population selon la résidence.....32

Tableau X : La prévalence du portage asymptomatique selon la microscopie au cours du suivi actif.....35

Tableau XI : La prévalence du portage asymptomatique selon la PCR au cours du suivi actif.....35

Tableau XII : Distribution mensuelle de l'indice plasmodique (IP) selon la microscopie et la PCR.....36

Tableau XIII : Répartition selon les espèces plasmodiales.....37

Tableau XIV : Prévalence de la fièvre au cours du suivi actif.....38

Tableau XV : La prévalence de l'anémie (taux d'hémoglobine $\leq 10\text{g/dl}$) au cours du suivi actif.....39

Tableau XVI : Prévalence de la splénomégalie (volume de la rate ≥ 1) au cours du suivi actif.....39

Tableau XVII : Distribution de la fièvre par classe d'âge au cours du suivi actif.....41

Tableau XVIII : Distribution de la présence de *Plasmodium* par microscopie selon la classe d'âge au cours du suivi actif.....41

Tableau XIX : Distribution de la présence de *Plasmodium* par PCR selon la classe d'âge au cours du suivi actif.....42

Tableau XX : Distribution l'anémie par la classe d'âge au cours du suivi actif.....42

Tableau XXI : Répartition des cas fébriles selon de la présence de *Plasmodium* à la microscopie au cours de l'étude.....43

Tableau XXII : Répartition des cas d'anémie selon de la présence de *Plasmodium* à la microscopie au cours de l'étude.....43

Tableau XXIII : Répartition des cas fébriles en fonction de l'anémie.....44

Liste des figures

Figure 1 : Cycle biologique des plasmodies.....10

Figure 2 : Localisation du site d'étude sur la carte du Mali.....22

Figure 3 : Classification de la splénomégalie selon Hackett.....24

Figure 4 : Séries chronologiques des cas de paludisme en fonction de la pluviométrie.....40

Figure 5 : Séries chronologiques du portage asymptomatique de *Plasmodium* en fonction de la pluviométrie.....40

Figure 6 : Extracteur d'ADN, EZ1 Advanced XL.....57

Figure 7 : Courbe de la PCR en temps réel.....57

Liste des sigles et abréviations

ADN: Acide Désoxyribonucléique

AL: Artéméther-luméfantrine

AS/AQ: Artésunate-amodiaquine

AS+SP : Artésunate+sulfadoxine-pyriméthamine

ARNr : Acide Ribonucléique ribosomal

BMP : Bandiagara Malaria Project

CPS : Chimio-prévention saisonnière

COX: Cyclo-oxydase

Ct: Cycle Threshold/ Cycle seuil

CTA: Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine

DNDi: Drugs for Neglected Diseases initiative

EDSM VI: 5ème enquête démographique de santé au Mali

FAPH: Faculté de Pharmacie

FMOS : Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

GBL : Globule blancs

IM: Intramusculaire

IP : Indice plasmodique

IS : Indice splénique

IV: Intraveineuse

LAMP: Loop Mediated Isothermal Amplification

MGG: May Grunwald Giemsa

MID : Moustiquaire à imprégnation durable

MILD : Moustiquaire imprégnée d'insecticides longue durée

MRTC: Malaria Research and Training Center

NO : Monoxyde d'azote

OMS: Organisation mondiale de la santé

P. cynomolgi: *Plasmodium cynomolgi*

P. falciparum: *Plasmodium falciparum*

P. knowlesi: *Plasmodium knowlesi*

P. malariae: *Plasmodium malariae*

P. ovale: *Plasmodium ovale*

P. vivax: *Plasmodium vivax*

PCR: Polymerase chain reaction

PfHRP2: *P. falciparum* Histidin Rich Protein

PI: Indice plasmodique

pLDH : Lactate déshydrogénase plasmodiale

PNLP: Programme national de lutte contre le paludisme

POS : Procédure Opératoire Standardisée

QBC : Quantitative Buffy Coat

RT-PCR : Réaction par polymérisations en chaîne en temps réel

SIDA : Syndrome immunodéficience acquise

SMC: Seasonal malaria chemoprevention

SNIS : Système national d'information sanitaire

SP : Sulfadoxine-Pyriméthamine

TDR: Test de diagnostic rapide

TPI : Traitement préventif intermittent

UDG: Glycosides Uracil DNA

μL : Microlitre

UV: Ultra-violet

USTTB: Université des Science, des Techniques et des Technologies de Bamako

WHO: World Health Organization

I. Introduction	1
II. Objectifs	3
1. Objectif général.....	3
2. Objectifs spécifiques.....	3
III. Généralités	4
1. Paludisme.....	4
2. Epidémiologie.....	4
2.1 Facies épidémiologiques.....	4
2.2 Groupes vulnérables.....	6
3. Agents pathogènes.....	6
4. Cycle biologique.....	8
5. Physiopathologie.....	11
6. Diagnostic du paludisme.....	12
6.1 Diagnostic clinique.....	12
6.2 Diagnostic biologique.....	15
6.2.1 Le prélèvement.....	15
6.2.2 Les techniques microscopiques.....	15
6.2.3 La recherche de protéines plasmodiales par immunochromatographie ou test de diagnostic rapide (TDR).....	16
6.2.4 Les méthodes d'amplification génique (PCR et LAMP).....	16
7. Prise en charge du paludisme.....	17
7.1 Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA).....	18
7.1.1 L'artéméther-luméfantrine.....	19

7.1.2 L'artésunate-amodiaquine	19
7.1.3 L'artésunate-méfloquine.....	19
7.1.4 L'artésunate+sulfadoxine-pyriméthamine.....	19
7.1.5 La dihydroartémisinine-pipéraquline.....	19
7.2 Traitement paludisme grave et compliqué.....	20
7.3 Traitement pré-transfert selon l'OMS	20
IV. Méthodologie.....	22
1. Site d'étude.....	22
2. Type et période d'étude.....	23
3. Population d'étude.....	23
4. Échantillonnage et taille de l'échantillon.....	23
5. Critères d'inclusion et de non inclusion.....	23
5.1 Critères d'inclusion.....	23
5.2 Critères de non inclusion.....	23
6. Techniques d'étude et variables mesurées.....	24
6.1 Etude clinique.....	24
6.2 Etude biologique.....	26
6.3 Diagnostique du paludisme.....	26
6.3 Séries chronologiques.....	30
7. Suivi des participants.....	30
7.1 La surveillance passive.....	30
7.2 La surveillance active.....	31
8. Définitions des cas de paludisme.....	31
8.1 Accès palustre.....	31

8.2 Paludisme asymptomatique.....	31
8.3 Anémie.....	31
9. Considérations éthiques.....	32
10. Analyse des données.....	32
V. Résultats.....	33
6.1 Résultats globaux.....	33
6.2 Résultats descriptifs.....	33
6.21 Caractéristiques sociodémographiques.....	33
6.2.2 Caractéristiques parasitologiques.....	35
6.2.3 Caractéristiques cliniques.....	38
6. 3 Résultats analytiques.....	41
VI. Commentaires et discussion.....	45
VII. Limite de l'étude.....	47
VIII. Conclusion.....	48
IX. Perspectives.....	48
X. Recommandations.....	48
Références.....	49
Annexes.....	57

I. Introduction

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile, hémolysante dû à la présence et à la multiplication dans les hépatocytes puis dans les érythrocytes d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'Homme par la piqûre infestante de la femelle du moustique du genre Anophèles. Six (6) espèces plasmodiales sont retrouvées chez l'homme à ce jour:

- *Plasmodium falciparum*;
- *Plasmodium vivax*;
- *Plasmodium malariae*;
- *Plasmodium ovale*;
- *Plasmodium knowlesi*;
- *Plasmodium cynomolgi*.

De toutes les espèces inféodées à l'homme, *Plasmodium falciparum* est le plus létal et le plus répandu en Afrique subsaharienne.

Le paludisme demeure un problème de santé publique et reste un fardeau économique important, avec environ 228 millions de cas et 405 000 décès et les enfants de moins de 5 ans constituent le groupe le plus vulnérable touché par le paludisme, soit 67% (272 000) des décès dans le monde en 2018. Le taux d'incidence du paludisme a diminué dans le monde entre 2010 et 2018, passant de 71 à 57 cas pour 1000 habitants à risque (1).

Selon le rapport mondial sur le paludisme 2018 aucun progrès significatif n'a été réalisé dans la réduction des cas de paludisme durant la période 2015-2017 (2). La plupart des cas de paludisme ont été enregistrés en Afrique (213 millions soit 93%), suivie par Asie du Sud-Est avec 3,5% des cas et la Méditerranée orientale avec 2,1% (1).

La région africaine de l'OMS a enregistré 94% des décès dus au paludisme et *Plasmodium falciparum* est le parasite le plus répandu, représentant 99,7% des cas estimés de paludisme en 2018 (1). Cependant, contrairement à cette tendance, un certain nombre de pays de la région africaine ont connu une baisse de la transmission du paludisme au cours de la dernière décennie grâce à la mise en œuvre de stratégies durables de lutte et de prévention (3).

Au Mali, le paludisme est le premier motif de consultation avec plus de 2 millions de cas et 1700 décès en 2018. Les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes sont les couches les plus touchées (4). *Plasmodium falciparum* est l'espèce la plus répandue dans le Sud du pays (94%) et la plus mortelle au Mali, elle est suivie de *P. malariae* (5%) et *P. ovale* (1%)

qui ne sont pas généralement mortelles, au Nord la prévalence de *P. vivax* peut atteindre jusqu'à 30% dans certaines zones (5,6).

La prévalence du paludisme chez les enfants de 6-59 mois est de 19 % selon les résultats du TDR. Les prévalences les plus élevées s'observent dans les régions de Sikasso, Ségou, Mopti et Koulikoro (respectivement 30 %, 26 %, 25 % et 22 %). À l'opposé, Bamako (1 %) et dans les régions de Kidal et Tombouctou qu'elles sont les plus faibles (respectivement 2 % et 3 %) EDSM-VI 2018 (7).

Plusieurs stratégies recommandées par l'OMS ont été adoptées par les nations afin de diminuer le fardeau du paludisme. Il s'agit des stratégies essentiellement préventives et curatives : la prévention par l'utilisation des moustiquaires à longue durée (MILD); la pulvérisation intra domiciliaire à effet rémanent (PID); le traitement préventif intermittent chez la femme enceinte (TPI); la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) et les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) chez les enfants (8). Ces stratégies ont contribuées à la réduction de l'incidence du paludisme (9). Avec cette réduction, il y a de plus en plus de preuves que les porteurs de parasites asymptomatiques jouent un rôle essentiel dans le maintien de la transmission (10).

Le Mali a adhéré à la couverture universelle aux interventions de lutte contre le paludisme suite à l'appel du Secrétaire général des Nations Unies en 2008 : La pulvérisation intra domiciliaire (PID) ; l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides longue durée (MILD) pour tout le monde ; le traitement des cas de paludisme après confirmation au laboratoire ou à partir des Tests de Diagnostic Rapide (TDR) et utilisation des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) utilisation gratuite chez les enfants de moins 5 ans et la prévention du paludisme chez les femmes enceintes axée sur le traitement préventif intermittent à la Sulfadoxine Pyriméthamine (TPI/SP) (7,11).

Récemment en 2016, la stratégie de chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) a été mise à échelle au Mali. En 2017 et 2018, Bandiagara, un des sites sentinelle du Programme National de Lutte contre le Paludisme et aussi un site de recherche du MRTC a bénéficié de la pulvérisation intra-domiciliaire. Notre étude s'inscrit dans le but de la mise à jour des paramètres épidémiologiques de la transmission du paludisme dans un contexte de mise à échelle de stratégies préventives. Pour atteindre ce but, nous nous sommes fixés les objectifs suivants :

II. Objectifs

1. Objectif général

Evaluer la dynamique de l'infection palustre chez les enfants à Bandiagara.

2. Objectifs spécifiques

- Déterminer l'indice plasmodique selon la microscopie et la PCR chez les enfants âgés de 6 mois à 15 ans d'octobre 2017 à décembre 2018 à Bandiagara.
- Déterminer la prévalence du portage asymptomatique de *Plasmodium* selon la microscopie et la PCR chez les enfants âgés de 6 mois à 15 ans d'octobre 2017 à décembre 2018 à Bandiagara.
- Déterminer la prévalence de l'anémie chez les enfants âgés de 6 mois à 15 ans d'octobre 2017 à décembre 2018 à Bandiagara.
- Evaluer les séries chronologiques locales des épisodes de paludisme et du portage asymptomatique de *Plasmodium* en fonction de la pluviométrie.

III. Généralités

1. Paludisme

Le paludisme est une maladie potentiellement mortelle due à des parasites transmis à l'homme par des piqûres de moustiques femelles infectés. Les jeunes enfants, les femmes enceintes et les voyageurs non immunisés venant de régions exemptes de paludisme sont particulièrement vulnérables à la maladie. Il existe aussi d'autres moyens de transmission que sont les voies sanguines (transfusion sanguine), la transplantation d'organe et la transmission fœto-maternelle (12,13).

2. Epidémiologie

La transmission du paludisme est élevée dans toute la zone intertropicale entre le 30° de latitude nord et le 30° de latitude Sud, particulièrement en Afrique où la majorité des cas sont enregistrés (14). La distribution du paludisme est extrêmement variable d'une zone géographique à une autre. Cette hétérogénéité est sous la dépendance de nombreux facteurs tels que le vecteur, l'hôte et le parasite. Tous ces facteurs sont en relation dynamiques avec les facteurs environnementaux et socio-économiques qui conditionnent l'épidémiologie du paludisme (15).

2.1 Faciès épidémiologiques

Les indices qui permettent de classer les zones de transmission du paludisme sont en fonction des facteurs qui conditionnent l'épidémiologie du paludisme. L'indice de stabilité permet de classer le paludisme en deux zones :

- Les zones de paludisme stable ou endémique : la transmission du paludisme est longue et intense entraînant une prémunition qui limite les manifestations cliniques graves dans la population des enfants.
- Les zones de paludisme instable ou épidémique : la transmission du paludisme est très courte et la maladie sévit sous forme épidémique. Ce caractère épisodique de la transmission ne permet pas le développement de la prémunition. Tous les individus sont à risque de développer la maladie (16).

Tableau I: Classification du paludisme en fonction du niveau d'endémicité (17).

Niveau d'endémicité	IP (Yaoundé, 1962)	IS (Kampala, 1950)	Caractéristiques de la transmission
Hypoendémiques	<10% chez enfants de 6 mois-11ans	<10% chez les enfants de 2-9ans	Sporadique
Mésoendémique	11-50% chez enfants de 2-9 ans	11-50% chez les enfants de 2-9 ans	Périodique en fonction de la pluviométrie
Hyperendémique	50-75% chez enfants de 2-9 ans	50-75% chez les enfants de 2-9 ans	Intense
Holoendémique	>75% chez enfants de 2-9 ans	>75% chez les enfants de 2-9 ans	Peut survenir toute l'année

IP : Indice Plasmodique; **IS** : Indice Splénique.

Au Mali, il y a une extrême variabilité de la situation épidémiologique en fonction des faciès géo-climatiques. Il existe 5 modalités épidémiologiques de transmission du paludisme (18).

- Une zone soudano-guinéenne à transmission saisonnière longue ≥ 6 mois. Dans cette zone, l'indice plasmodique (IP) chez les enfants est $\geq 80\%$. L'état de la prémunition est acquis vers l'âge de 5-6 ans au prix d'une forte mortalité infantile ;
- Une zone sahélienne à transmission saisonnière courte ≤ 3 mois. Dans cette zone, l'IP se situe entre 50-70%. L'état de prémunition est rarement atteint avant l'âge de 9-10 ans;
- Une zone de transmission sporadique voire épidémique correspondant aux régions du Nord et à certaines localités des régions de Koulikoro et de Kayes. L'IP est en dessous de 5%. Tous les groupes d'âge sont à risque de paludisme grave;
- Des zones de transmission bi ou plurimodales comprenant le delta intérieur du fleuve Niger et les zones de barrage et de riziculture (Manantali, Markala, Selingué). L'IP se situe entre 40-50%. L'anémie reste un phénotype clinique important de la maladie;

- Des zones peu propices à l'impaludation particulièrement dans les milieux urbains comme Bamako et Mopti où le paludisme est hypoendémique. L'IP est $\leq 10\%$ et les adultes peuvent faire des formes graves et compliquées de la maladie.

2.2 Groupes vulnérables

- **Enfants**

Le paludisme de l'enfant apparaît après la disparition de la protection du nouveau-né par les anticorps maternels à 6 mois. Le paludisme est la première cause de mortalité infantile dans le monde et la première cause des convulsions fébriles en Afrique noire (18). Le diagnostic, parfois difficile, doit être envisagé devant tout syndrome fébrile et d'où la nécessité d'un traitement rapide et efficace devant tout cas confirmé de paludisme.

- **Femme enceinte**

Le paludisme est plus grave et plus fréquent au cours de la grossesse, surtout pendant le 3ème trimestre et à l'accouchement, provoquant une importante morbidité et mortalité maternelle, fœtale et périnatale (19). Les conséquences du paludisme au cours de la grossesse sont très variables en fonctions des zones de transmission et le niveau d'immunité acquise contre le paludisme. Dans les zones d'endémie palustre, la grossesse s'accompagne d'une certaine diminution de l'immunité acquise surtout chez les primigestes. Toutefois, le paludisme reste assez souvent latent et provoquant fréquemment l'anémie et le faible poids du nouveau-né (20). Les primigestes sont plus susceptibles de faire le paludisme que les multigestes (21).

3. Agents pathogènes

Six espèces sont reconnues pathogènes pour l'Homme à savoir: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium knowlesi*, découverte en Malaisie (22). Une étude récente a rapporté l'évidence de cas d'infection humaine par *Plasmodium cynomolgi* une espèce simiesque reconnue (23).

- ***Plasmodium falciparum***

Espèce plasmodiale la plus répandue et la plus redoutable au monde et plus particulièrement dans les zones tropicales et subtropicales. Elle représente 99,7% des cas estimés de paludisme en Afrique subsaharienne en 2018 (1). Elle est la plus répandue dans le Sud du pays (94%) et

la plus mortelle au Mali (5,6). Elle se transmet pendant toute l'année dans les régions équatoriales avec des recrudescences saisonnières, tandis que cette transmission ne survient qu'en période chaude et humide dans les régions subtropicales (15). *P. falciparum* est responsable des formes cliniques potentiellement mortelles, notamment le neuropaludisme. Son temps d'incubation peut aller de 7-12 jours.

- ***Plasmodium vivax***

Il est rare en Afrique et très largement répandu en Amérique du Sud et en Asie. Les érythrocytes du groupe sanguin Duffy négatif (sujets originaires d'Afrique de l'Ouest en majorité) ne possèdent pas le récepteur membranaire nécessaire à l'infection de l'érythrocyte par *P. vivax*. Récemment, les cas d'infection à *P. vivax* ont été décrits en Afrique (24) et en particulier au Mali (25). L'infection *P. vivax* est bénigne le plus souvent, bien que des formes graves aient été décrites. Elle est caractérisée par l'occurrence d'accès de reviviscences à distance de l'infection initiale (formes de rechute). Dans les zones d'endémie palustre, il peut avoir des retentissements graves sur l'état de santé des populations, notamment par l'intermédiaire des anémies chez l'enfant (15). Son incubation est de 11 à 13 jours avec souvent des rechutes tardives.

- ***Plasmodium ovale***

Il est essentiellement responsable d'une fièvre tierce bénigne comme *P. vivax* dont il reste très proche, en Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest. Son temps d'incubation est de 15 jours mais peut aller jusqu'à 4 ans. L'espèce *Plasmodium ovale* est constituée de deux sous-espèces *P. ovale wallikeri* et *P. ovale curtisi*, toutes les deux également pathogènes pour l'Homme (26, 27).

- ***Plasmodium malariae***

Il sévit sur les trois continents, de manière beaucoup plus sporadique. Il se différencie des autres espèces par un temps d'incubation plus long (15-21 jours), par différente période de la fièvre (cycle érythrocytaire de 72 heures responsable d'une fièvre quarte) et surtout responsable d'accès qui peuvent persister longtemps (jusqu'à 20 ans) dans l'organisme. Les manifestations cliniques dues à l'infection *Plasmodium malariae* sont bénignes mais peuvent parfois entraîner des complications rénales (15).

- *P. knowlesi*

Il sévit en Asie du sud-est (particulièrement en Malaisie, à Bornéo) (28), en zone forestière car il infectait initialement le singe. Il est morphologiquement proche de *P. malariae* et se différencie des autres espèces par un cycle érythrocytaire de 24 heures responsable d'une fièvre quotidienne. Il existe de rares formes graves, voire mortelles, avec forte parasitémie et aucune chimiorésistance n'a été observée (15).

- *P. cynomolgi*

Une souche animale, a été accidentellement décrite pathogène humain (29).

4. Cycle biologique

Le cycle biologique se déroule successivement chez l'Homme (la schizogonie hépatique et intra-érythrocytaire) et chez le moustique, anophèle femelle (la reproduction sexuée et la sporogonie) (30). Les plasmodies sont des protozoaires intra-cellulaires.

La phase sanguine du cycle rend possible d'autres modes de contamination telles que la transmission congénitale, la transmission transfusionnelle, par greffe d'organe. Les facteurs favorisant la transmission sont la température, l'eau et l'humidité et les facteurs anthropiques (barrage, irrigations, déforestation, transports, migration, etc.) (31).

L'infection de l'Homme est initiée par l'inoculation des sporozoïtes dans l'organisme par la piqûre de l'anophèle femelle au cours de son repas sanguin. Les sporozoïtes restent pendant une trentaine de minutes maximum dans la peau, la lymphe et le sang. Beaucoup sont détruits par les macrophages mais certains parviennent à gagner les hépatocytes. Ils se transforment en trophozoïtes puis en schizonte pré-érythrocytaire qui forme le méronte ou plasmode «corps bleu» (formes multinucléées) d'où le nom de *Plasmodium*. Après quelques jours de maturation, l'hépatocyte parasité éclate et libère dans le sang des milliers de mérozoïtes (10000 à 30000 mérozoïtes en fonction des espèces) en paquets appelés mérosome. La schizogonie hépatique dure 5-21 jours selon les espèces. Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, des formes dormantes (les hypnozoïtes) peuvent être responsable de reviviscence schizogonique après plusieurs mois voire années.

Dans le sang, chaque mérozoïte pénètre dans le globule rouge et devient un trophozoïte qui grossit et forme un schizonte. Celui-ci éclate, libérant des mérozoïtes qui infestent de

nouvelles hématies. Ces mérozoïtes se transforment en trophozoïtes puis en schizontes et le cycle intra-érythrocytaire continu. L'éclatement des schizontes toutes les 24 à 72 heures selon l'espèce, correspond à l'accès fébrile. Après plusieurs cycles endo-érythrocytaires, certains trophozoïtes se différencient en gamétocytes femelles et mâles.

Au cours de son repas sanguin sur un individu infecté, l'anophèle absorbe les éléments des différents stades parasitaires. Il digère les éléments asexués. Les gamétocytes sont libérés des globules rouges dans l'abdomen moyen de l'anophèle marquant le début du développement du cycle parasite (32). La transformation des gamétocytes en gamètes (gamétogénèse) est favorisée par les conditions de l'estomac de l'anophèle: une température plus basse (entre 28 et 36°C), un pH plus basique (entre 7,7 et 8,4) et l'action de l'acide xanthurénique. Les gamétocytes femelles se transforment en macrogamètes (haploïde). Les gamétocytes mâles par exflagellation et division nucléaire se transforment en microgamètes (haploïde) (33). La fécondation d'un macrogamète par un microgamète donne naissance à un zygote (diploïde) qui subit aussitôt une division méiotique. Le zygote se transforme en ookinète mobile. L'ookinète traverse durant environ 48 heures la membrane péritrophique et l'épithélium stomacal pour se loger dans la couche laminaire basale. A cet endroit l'ookinète se transforme en oocyste à l'intérieur duquel s'individualisent les sporozoïtes (haploïdes). A maturité l'oocyste éclate et libère des milliers de sporozoïtes dans l'hémolymphe de l'anophèle. Ces sporozoïtes migrent dans la glande salivaire du moustique et subissent une maturation pour être infectant. Ils sont inoculés à l'Homme lors d'un repas sanguin et le cycle continu.

5. Physiopathologie

Les stades hépatiques et les gamétocytes ne donnent pas de manifestations cliniques. Les manifestations cliniques commencent à partir du stade intra-érythrocytaire du cycle de développement du parasite. Elles sont dues à des interactions entre le parasite et l'hôte entraînant la destruction des hématies de l'hôte et la libération simultanée de pyrogènes de malaria ou endogènes provoquent la fièvre (34).

Dans le sang, les érythrocytes sont détruits par les parasites qu'ils hébergent. Quant aux hématies non parasitées, elles peuvent être agglutinées par le sérum de Coombs. Cette agglutination est favorisée par la présence d'immunoglobulines plasmatiques sur leur surface (35). En présence de complément, ces érythrocytes opsonisés subissent l'hémolyse ou sont phagocytés par les macrophages. Cette hémolyse contribue à l'implantation de l'anémie (35). L'hémoglobine libérée par l'hémolyse provoque une surcharge rénale et est partiellement transformée dans le foie en bilirubine. L'excès est éliminé dans les urines (hémoglobinurie). L'hémolyse brutale et massive est la cause du syndrome appelé "fièvre bilieuse hémoglobinurique" (36).

L'augmentation du volume de la rate notée dans l'infection palustre est provoquée par l'hypertrophie de la pulpe blanche. L'érythrophagocytose est accélérée par deux phénomènes: activation des macrophages et fixation d'immunoglobulines sur la paroi des érythrocytes, infectés ou non. L'activité de phagocytose concerne aussi le pigment parasitaire et les débris cellulaires. On observe une rate congestive, de consistance molle. Sa rupture est aisée à cause de la fragilité augmentée de la capsule. Sa couleur rouge foncée, parfois brune est due à l'accumulation du pigment repris par les phagocytes. L'hypertrophie des cellules de Küpffer chargée de la phagocytose des débris et des pigments arrive à obstruer les veines lobulaires (37).

L'hépatomégalie est légère et ne survient qu'à la longue chez les sujets qui ont fait des accès palustres à répétition. La formation de complexes antigènes-anticorps et leur dépôt dans la membrane basale cause une surcharge du rein et une diminution de la capacité d'épuration de cet organe, déjà anormalement sollicité en cas d'hémolyse. La thrombose des artéioles des glomérules rénaux, l'anoxie des cellules des tubes contournés et l'apparition de signes de glomérulonéphrite sont des phénomènes souvent observés. Une dégénérescence locale est possible, pouvant aboutir à la néphrose (complication fréquente pour *P. malariae*) (38). Le

blocage rénal par destruction massive de globules rouges est le danger principal de la fièvre bilieuse hémoglobinurique (36).

La cytoadhérence correspond à l'adhésion des hématies parasitées aux cellules endothéliales vasculaire ou aux cellules trophoblastiques placentaire (39). C'est le mécanisme qui a été le mieux étudié ces dernières années. Ce phénomène permet au *Plasmodium* de se développer plus facilement grâce à un environnement gazeux favorable, d'échapper à la clairance splénique et provoquer l'obstruction des microvaisseaux surtout au niveau cérébral qui semble être la principale cause du neuropaludisme (39,40). La séquestration entraînerait une dilatation des microvaisseaux par la libération du monoxyde d'azote (NO), responsable de l'œdème cérébral et pulmonaire. La cytoadhérence à l'endothélium ainsi que le rosetting (globules rouges non parasites) réduisent la lumière des capillaires entraînant une occlusion du flux sanguin tissulaire et une hypoperfusion d'organes. L'hypoxie tissulaire et la diminution de l'élimination des produits métaboliques qui en résulte provoquent une atteinte d'organe ainsi qu'une augmentation de la lactactémie à l'origine de l'état de choc et de l'acidose métabolique (40).

6. Diagnostic du paludisme

6.1 Diagnostic clinique

Accès palustre simple

- **Incubation**

Elle correspond à la durée de la phase hépatocytaire (7 à 12 jours pour *P. falciparum*) et est totalement asymptomatique.

- **Invasion**

La phase clinique est marquée par l'apparition d'une fièvre brutale, continue, souvent accompagnée d'un malaise général avec myalgies, céphalées, et parfois troubles digestifs (anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements et même parfois diarrhée). L'examen clinique est à ce stade souvent normal, le foie et la rate ne sont pas palpables. Le tableau clinique est donc totalement non spécifique avec risque majeur de passer à côté du diagnostic (15).

L'accès palustre à fièvre périodique correspond à la description de la triade classique de l'accès palustre : frissons, chaleur, sueurs, survenant tous les 2 ou 3 jours. Elle n'est observée de manière typique en pratique que dans les infestations à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*, faisant suite à un accès de primo-invasion non traité, mais pouvant survenir longtemps après l'épisode fébrile initial (15).

Le paludisme grave et compliqué

Le paludisme à *P. falciparum* du sujet non immun (jeune enfant en zone d'endémie, femme enceinte, expatrié, voyageur) est potentiellement mortel (15). La forme la plus grave est causée par *P. falciparum*. Elle présente des caractéristiques cliniques variables telles qu'une fièvre, des frissons, des céphalées, des douleurs et faiblesses musculaires, des vomissements, une toux, une diarrhée et des douleurs abdominales (41).

Trois formes cliniques graves prédominent : le neuropaludisme, l'anémie palustre, la détresse respiratoire (14). D'autres symptômes liés à une défaillance polyviscérale peuvent survenir comme une insuffisance rénale aigüe, une hypoglycémie attribuée au paludisme des convulsions généralisées et un collapsus cardiovasculaire conduisant au coma et à la mort (14, 41).

Des cas graves de paludisme à *P. vivax* ont été signalés dans les populations vivant dans des pays subtropicaux à risque. *P. vivax* et *P. ovale* peuvent rester latents dans le foie, des rechutes dues à ces formes hépatiques persistantes (hypnozoïtes) peuvent survenir plusieurs mois et parfois plusieurs années après l'exposition. La chimioprophylaxie actuelle, à l'exception de la primaquine, ne permet pas de les prévenir. *P. malariae* peut rester latent dans le sang pendant de nombreuses années mais met très rarement en jeu la vie du sujet (41).

Le paludisme à *P. knowlesi* est principalement un problème de santé publique chez les populations vivant ou travaillant dans des zones forestières en Asie du Sud-Est. Le parasite a un cycle évolutif de 24 heures, ce qui peut entraîner des clochers fébriles quotidiens 9 à 12 jours après l'infection (41).

Evolution

Non traité, le neuropaludisme est mortel en deux ou trois jours. Avec une prise en charge adaptée, la mortalité reste lourde (10 à 30%). Lorsqu'elle est obtenue, la guérison se fait généralement sans séquelle, sauf chez l'enfant (5 à 10% de séquelles définitives). Le pronostic global repose essentiellement sur la rapidité du diagnostic (15).

Tableau II: OMS 2014 : paludisme grave à *falciparum* (critères de définitions du paludisme grave à *P. falciparum*) (42).

Troubles de la conscience	Score de Glasgow modifié ≤ 9 chez l'adulte et enfant de plus de 5 ans et Score de Blantyre ≤ 2 chez le petit enfant
Hypoglycémie	Glycémie $< 2,2$ mM (< 40 mg/dl)
Anémie palustre grave	Une concentration d'hémoglobine < 5 g/dl ou un hématocrite de $< 15\%$ chez les enfants de < 12 ans et Hb < 7 g/dl et $< 20\%$ respectivement chez les adultes avec une numération parasitaire $> 10\,000/\mu\text{l}$
Ictère (jaunisse)	Bilirubine plasmatique ou sérique > 50 IM (3 mg/dl) avec une numération parasitaire $> 100\,000/\mu\text{l}$
Convulsions répétées	≥ 2 / 24 heures (malgré la correction de l'hyperthermie)
Collapsus circulatoire	TAS < 80 mmHg chez l'adulte TAS < 70 mmHg chez l'enfant
Hyperparasitémie	Parasitémie de <i>P. falciparum</i> $> 10\%$.
Insuffisance rénale	Créatinine plasmatique ou sérique > 265 IM (3 mg/dl) ou urée sanguine > 20 mM
Œdème pulmonaire	Radiologiquement confirmé ou saturation en oxygène $< 92\%$ dans l'air ambiant avec une fréquence respiratoire $> 30/\text{min}$, souvent avec tirage sous-costal et crépitations à l'auscultation
Prostration	Extrême faiblesse
Détresse respiratoire	Définition clinique

6.2 Diagnostic biologique

C'est un diagnostic d'urgence qui repose sur la mise en évidence des formes érythrocytaires de *Plasmodium* sur un prélèvement de sang périphérique (15).

Un bilan biologique d'orientation est donc nécessaire. Certains paramètres biologiques peuvent avoir une bonne valeur d'orientation, notamment une thrombopénie (inférieure à 150 g/L) et une anémie, qui ont une valeur prédictive positive chez un patient. Les critères biologiques, permettent de définir un paludisme grave selon l'OMS (43).

6.2.1 Le prélèvement

Le plus simple est de recueillir, sur une lame porte-objet de microscope, une ou deux gouttes de sang par piqûre au doigt (face latérale de l'annulaire), au lobe de l'oreille ou au talon (chez l'enfant) et le sang périphérique doit être prélevé sur tube EDTA et adressé en urgence au laboratoire (15,43).

Les formes du parasite visibles chez l'homme étant intra-érythrocytaires, la microscopie constitue toujours la technique de référence. Mais le choix de ces techniques s'opère en fonction du terrain et du matériel dont on dispose.

6.2.2 Les techniques microscopiques

Les techniques microscopiques regroupent le **frottis mince**, les techniques de concentration (**la goutte épaisse** et le **QBC malaria test®**).

- **Frottis mince**

Il permet l'étude morphologique des hématozoaires et le diagnostic différentiel entre les espèces plasmodiales. Comme la goutte épaisse il s'agit de mettre en évidence les parasites par la microscopie optique. La densité parasitaire est estimée par le pourcentage d'hématies parasitées. La goutte de sang doit être la moitié que celle utilisée pour la goutte épaisse. Appliquer le tranchant d'une autre lame de verre sur la goutte de sang déposée sur la lame porte-objet à un angle de 45°; laisser le sang s'étaler par capillarité tout au long du tranchant de la lame. Pousser la lame en avant tout en la gardant au même angle. Il est essentiel de pousser la lame d'un coup et sans s'arrêter, ni se reprendre ; le sang doit suivre la lame et ne doit pas être poussé par elle. La goutte étalée sera faite de trois (3) composantes : la tête, le corps et la queue. La lame après séchage, fixation au méthanol et coloration au GIEMSA sera

lue au niveau de la queue, et les mêmes éléments peuvent être observés avec une plus grande spécificité pour l'identification de l'espèce. Selon la coloration, il est possible de mettre en évidence les granulations de Shüffner (*P. vivax* et *P. ovale*), les taches de Maurer (*P. falciparum*) ou les pointillés de Ziemann (*P. malariae*) spécifiques d'espèce. Les parasites, colorés en rouge (noyau) et bleu (cytoplasme) sont retrouvés à l'intérieur des globules rouges (pas d'hémolyse dans cette technique). Le seuil de détection est d'environ cent parasites par microlitre. La lecture doit comprendre au minimum 200 champs microscopiques (objectif à immersion, x 100) en raison de la fréquence de charges parasitaires faible.

- **Goutte épaisse**

La goutte épaisse est l'examen de référence de l'OMS utilisé pour le diagnostic de routine du paludisme (15). C'est la technique de détection des parasites par microscopie optique. Elle permet de poser le diagnostic du paludisme et de quantifier la parasitémie. La Goutte Epaisse détecte une parasitémie de 10 à 20 parasites par microlitre de sang. Une goutte de sang (environ 3-5 μ l de sang) est déposée au milieu d'une lame appelée porte-objet et avec le bout d'une autre lame la goutte de sang est étalée sur la lame en faisant des mouvements en spirale et de façon centrifuge, formant un cercle transparent d'environ 1 cm de diamètre. Ensuite la goutte est séchée à la température ambiante ou à l'aide d'un séchoir avant d'être trempée dans une solution diluée de May-Grunwald-Giemsa à 5-20 %. Le temps d'immersion dépend de la concentration de la solution de Giemsa. L'Hémoglobine est dissoute et seuls restent visibles au microscope les parasites, les globules blancs et les plaquettes. La solution de Giemsa colore le cytoplasme des plasmodies en bleu alors que la chromatine, composante du noyau est colorée en rouge intense. La lecture au microscope se fait avec l'objectif x 100 en utilisant l'huile d'immersion, au cours de laquelle différentes observations sont possibles pour *Plasmodium falciparum* :

- Trophozoïtes (formes en anneau) bague en chaton fin et fragile ;
- Poly parasitisme fréquent ;
- Certains trophozoïtes peuvent avoir deux grains de chromatine ;
- Formes marginales ou appliquées ;
- Schizontes (rosaces) rares dans le sang périphérique ;
- Gamétocytes en formes de croissant ou banane, mâles (cytoplasme bleu mêlé de rouge, extrémités arrondies) et femelles (cytoplasme bleu, extrémités pointues) ;
- Des tâches de Maurer peuvent être présentes ;

- Quantification de la parasitémie.

- **QBC malaria test® (Quantitative Buffy Coat)**

Est une technique de concentration qui colore à l'acridine orange l'acide désoxyribonucléique (ADN) des plasmodies à partir d'une goutte de sang prélevée sur capillaire spécifique. Après centrifugation, les hématies parasitées sont concentrées au-dessus des hématies non parasitées. Les trophozoïtes apparaissent sous forme de points verts fluorescents lorsqu'ils sont observés au microscope à ultraviolets (UV). Cette technique, rapide (10-15 minutes) et simple à mettre en œuvre, présente des performances analytiques similaires à la goutte épaisse, mais ne permet pas le diagnostic d'espèce. De plus, son coût reste élevé (43).

6.2.3 La recherche de protéines plasmodiales par immunochromatographie ou test de diagnostic rapide (TDR)

Les TDR présentent des avantages et des inconvénients.

Les recommandations en pratique clinique préconisent d'utiliser un TDR permettant de discriminer en premier lieu une infection liée à *P. falciparum*. Il doit impérativement détecter la protéine PfHRP2 et en général, au moins une autre protéine commune aux cinq espèces (44–46).

La recherche de protéines plasmodiales par immunochromatographie, technique apparue dans les années 1990, correspond aux tests de diagnostic rapide (TDR). Elle est peu coûteuse et son interprétation se réalise en 10 à 20 minutes en moyenne à partir d'une goutte de sang. Différents formats de présentation sont possibles : cassette, bandelette ou carte réactionnelle. Plusieurs antigènes différents peuvent être classiquement détectés sur une même bandelette. Les TDR détectent des protéines qui peuvent être synthétisées soit par une seule espèce, soit par plusieurs espèces. Les différents types de protéines recherchées sont : PfHRP2, Aldolase et pLDH.

6.2.4 Les méthodes d'amplification génique (PCR et LAMP)

L'amplification génique représente la technique la plus sensible et la plus spécifique pour la recherche des plasmodies. Leur sensibilité est excellente et elles permettent un diagnostic d'espèce. Elles peuvent donc constituer une aide au diagnostic dans certains cas difficiles. Mais leur temps de réalisation et leur coût ne permettent pas, à l'heure actuelle, de les

envisager en diagnostic de routine mais une nouvelle technique, de type Loop Mediated isothermal Amplification (LAMP), permet de réduire ce temps et de replacer ainsi la biologie moléculaire en première place dans le diagnostic du paludisme (15, 43).

7. Prise en charge du paludisme au Mali

Au Mali, la gratuité des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA), des tests de diagnostic rapide (TDR) et des kits de traitement du paludisme grave (artésunate, artémether ou quinine) aux femmes enceintes et aux enfants de moins de cinq ans d'une part et la forte subvention chez les adolescents et les adultes venant en consultation curative dans les structures publiques, parapubliques de santé d'autre part est une stratégie permettant de réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme (47).

Avant de choisir la stratégie thérapeutique à mettre en œuvre, il convient de déterminer si le patient est atteint d'une forme grave ou non de paludisme. Pour cela, l'OMS a défini des critères de gravité du paludisme, la présence d'un seul de ces critères, clinique ou biologique, associé à la présence de *P. falciparum* dans le sang, fait porter le diagnostic d'accès palustre grave (48). La présence de vomissements malgré l'absence de critères de gravité rend nécessaire une hospitalisation en urgence et l'administration d'artésunate ou de quinine par voie parentérale (39).

Tableau III: Politique de prise en charge du paludisme au Mali (47,49)

Catégories	Traitement
Paludisme non compliqué	Artémether-luméfantrine Artésunate-amodiaquine
Paludisme grave et compliqué	Artésunate injectable Artémether injectable Quinine injectable
Traitement préventif intermittent	Sulfadoxine-pyriméthamine (chez les femmes enceintes) Amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine (chez les enfants de moins de 5 ans en étape de mise en échelle)
Traitement pré-transfert	Artésunate injectable Artésunate suppositoire

7.1 Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA)

Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) constituent actuellement les traitements de première intention du paludisme dans les pays endémiques. Le but est d'assurer un traitement efficace, court, abordable et bien toléré en retardant l'apparition et la diffusion de la résistance aux dérivés de l'artémisinine et aux molécules partenaires (50). L'utilisation des CTA a été recommandée par l'OMS depuis 2001 (51). Les dérivés de l'artémisinine agissent rapidement et entraînent une réduction considérable de la charge parasitaire. Ce qui permet une résolution rapide des manifestations cliniques. Ils possèderaient aussi une activité gamétocytoicide capable de réduire le risque de transmission de la maladie. La molécule partenaire assure le relais de la destruction des parasites dû à sa plus longue demi-vie (52).

Tableau IV: Les six médicaments de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) recommandés par l'OMS pour le traitement du paludisme simple (53, 54).

Principe(s) actif(s) dans la ou les formes galéniques disponibles	Paludisme simple	Echec thérapeutique
Artéméther-luméfantrine par voie orale	✓	✓*
Artésunate+ – amodiaquine par voie orale	✓	
Artésunate + méfloquine par voie orale	✓	✓*
Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine par voie orale	✓	
Dihydroartémisinine-pipéraquine par voie orale	✓	✓*
Artésunate-pyronaridine	✓	

+ Produits coemballés ; – produits coformulés ;

+ – produits pharmaceutiques finis coemballés également disponibles sous forme de comprimés coformulés, car le problème posé par certaines incompatibilités entre principes actifs a été résolu.

* seulement s'il n'est pas utilisé en première intention.

7.1.1 L'artéméther-luméfantrine

C'est une combinaison fixe de l'artéméther et de la luméfantrine le plus souvent sous forme de 20mg d'artéméther et 120mg de luméfantrine. Cette combinaison est utilisée dans un schéma de 6 doses administrées aux heures H0, H8, H24, H36, H48 et H60, avec des aliments riches en lipides, pendant 3 jours. Soit 1comprimé par prise de 5 à <15kg, 2comprimés par prise de 15 à <25kg, 3comprimés par prise de 25 à <35kg et 4comprimés par prise lorsque le poids ≥ 35 kg. Cette bithérapie, comprenant un dérivé de l'artémisinine d'action rapide, est très efficace et largement préconisée (15,47).

7.1.2 L'artésunate-amodiaquine

La formulation libre en blister composée de 50 mg d'artésunate et de 200 mg correspondant à 153mg d'amodiaquine base a été mise au point. Toutefois c'est la coformulation de cette combinaison développée par l'organisme Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi) qui est largement recommandée. En coformulation, les comprimés sont dosés à 25/67.5 mg, 50/135 mg ou 100/270mg d'artésunate et d'amodiaquine respectivement. Les doses thérapeutiques recommandées sont comprises entre 2-10mg/kg d'artésunate par jour et 7,5-15mg/kg d'amodiaquine par jour pendant 3 jours. L'artésunate-amodiaquine a démontré son efficacité dans les zones où le taux de guérison à 28 jours avec l'amodiaquine en monothérapie excède 80% (55).

7.1.3 L'artésunate-méfloquine

L'artésunate-méfloquine est une combinaison disponible sous forme de co-blister (plaquette) mais aussi sous forme de combinaison fixe. Cette combinaison a été d'abord largement utilisée en Asie du Sud-est et en Amérique du Sud. La posologie recommandée est de 4mg/kg d'artésunate et 25mg/kg de méfloquine par jour pendant 3 jours.

7.1.4 L'artésunate+sulfadoxine-pyriméthamine

Il s'agit d'une combinaison libre d'artésunate et de sulfadoxine-pyriméthamine conditionnés dans un même blister (plaquette) avec des comprimés d'artésunate dosés à 50 ou 100mg et des comprimés à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine. La dose de traitement recommandée est de 4mg/kg d'artésunate par jour pendant 3 jours et de 25mg/kg de sulfadoxine et 1,25mg/kg de pyriméthamine en dose unique.

7.1.5 La dihydroartémisinine-pipéraquline

C'est une combinaison fixe composée de 40mg de dihydroartémisinine et de 320 mg de pipéraquline pour la forme comprimée. Il existe aussi la forme de suspension buvable de 60ml pour les nourrissons avec 90mg de dihydroartémisinine et 720mg de pipéraquline. La posologie est d'une seule prise par jour pendant 3 jours. Pour la forme pédiatrique, la posologie est de: 5ml/prise entre 3,5-5kg, 10ml/prise entre 5-9kg, 15ml/prise entre 9-12kg et 20ml/prise entre 12-17kg. Pour la forme comprimée, elle est de: 1 comprimé/prise entre 10-19,9kg, 2 comprimés/prise entre 20-39,9kg et 3 comprimés/prise à partir de 40kg. Elle fournit une longue protection contre la réinfection palustre plus que toutes les autres CTA à cause de la longue demi-vie de la pipéraquline (23jours).

7.2 Traitement paludisme grave et compliqué

L'Artésunate injectable est le médicament de première intention selon la nouvelle recommandation de l'OMS dans le traitement du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte ainsi que chez l'enfant. Elle doit être administrée en raison de 2,4 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) à l'admission (t = 0), puis 12 h et 24 h plus tard et, par la suite, une fois par jour jusqu'à ce que le patient puisse prendre ses médicaments par voie orale. Si l'on n'a pas d'artésunate injectable, il peut être remplacé par l'Artéméther ou la quinine : Artéméther : 3, 2 mg/kg de poids corporel à l'admission puis 1,6 mg/kg par jour ou Dichlorhydrate de quinine : 20 mg de sel de quinine/kg (dose de charge) à l'admission, puis 10 mg/kg toutes les 8h. Chaque dose est administrée en perfusion intraveineuse, diluée dans 10 ml/kg de soluté isotonique, en 2 à 4 heures avec une vitesse de perfusion ne dépassant pas 5 mg de sel de quinine/kg par heure. Tout ceux-ci par IV jusqu'à ce que la voie orale soit disponible. Il faut alors compléter le traitement avec une CTA en 3 jours (56).

7.3 Traitement pré-transfert selon l'OMS (57).

Options thérapeutiques de pré transfert pour les adultes et les enfants de plus de 6 ans

Pour les cas de paludisme grave où le traitement complet de cette forme de paludisme n'est pas possible mais où des injections sont disponibles, les adultes et les enfants devront recevoir une dose intramusculaire (IM) unique d'artésunate et être transférés immédiatement dans un établissement approprié pour la poursuite des soins (58).

Lorsque de l'artésunate IM n'est pas disponible on utilisera de l'artémether IM ou, si cette option n'est pas non plus disponible, de la quinine IM (58).

Administration pré transfert d'artésunate par voie rectale chez les enfants de moins de 6 ans

Lorsque l'artésunate IM n'est pas disponible, les enfants de moins de 6 ans devront être traités avec une dose rectale unique (10 mg/kg de poids corporel) d'artésunate et être transférés immédiatement dans un établissement approprié pour la poursuite des soins (58).

Les options thérapeutiques de pré transfert recommandées, par ordre de préférence décroissant (la plus privilégiée > la moins privilégiée) sont : artésunate IM > artésunate par voie rectale > artémether IM > quinine IM (58).

Il faut traiter les adultes et les enfants présentant un paludisme grave (y compris les nourrissons, les femmes enceintes à tous les trimestres de grossesse, et les femmes allaitantes) avec de l'artésunate IV ou IM pendant au moins 24 heures et jusqu'à ce qu'ils puissent tolérer une médication par voie orale. Une fois que le patient a reçu au moins 24 heures de traitement parentéral et qu'il peut absorber un médicament par voie orale, compléter le traitement avec une CTA en 3 jours (ajouter une dose unique de primaquine dans les zones de faible transmission) (58).

IV. Méthodologie

1. Site d'étude

L'étude s'est déroulée à Bandiagara, qui depuis 1993 a été un site d'étude sur le paludisme du MRTC. Bandiagara est une zone semi-urbaine d'environ 19 000 habitants en 2014, située au Centre-Est du Mali en Afrique de l'Ouest, à environ 700km de la capitale, Bamako et reçoit une pluviométrie annuelle de 600mm. La transmission du paludisme est saisonnière intense de Juillet à Octobre. Pendant le pic de transmission en Septembre, le nombre de piqures infectantes d'anophèle par personne par mois varie de 20 à 60 selon les différents secteurs de la ville de Bandiagara. Le Yamé un affluent du fleuve Niger qui traverse la ville de Bandiagara qui coule pendant la saison des pluies et retient les eaux stagnantes transitoires après les pluies le reste de l'année (25, 59). La ville de Bandiagara est divisée en dix quartiers. La communauté dominante est le Dogon (80%), le reste de la population est constitué de Peulh (10%), de Bambara (3%) et d'autres groupes ethniques (7%) (60). Les taux de perdu de vue au cours des études ont toujours été inférieur à 10% pour toutes les études menées jusqu'ici sur ce site.



Figure 2: Localisation du site d'étude sur la carte du Mali (source : http://www.afrique-planete.com/mali/carte_mali.htm)

2. Type et période d'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte prospective longitudinale. L'étude s'est déroulée d'octobre 2017 à décembre 2018.

3. Population d'étude

L'étude a concerné les enfants âgés de 6 mois à 15 ans résidant à Bandiagara.

4. Echantillonnage et taille de l'échantillon

Notre étude est composée par les enfants qui constituent la population à risque de paludisme la plus importante. Nous avons supposé qu'avec une moyenne de 0,75 épisode clinique par sujet et année, une puissance de 80% et un niveau de confiance de 95%, un total de 300 enfants était nécessaire.

5. Critères d'inclusion et de non inclusion

5.1 Critères d'inclusion

Les participants qui répondaient à tous les critères d'inclusion suivants ont été inclus dans cette étude.

- Accepter de participer à l'étude,
- Etre âgé de 6 mois à 15 ans inclusivement au moment du dépistage pour l'étude.
- Résider dans la ville de Bandiagara,
- Etre en bonne santé apparente sur la base d'une évaluation clinique,
- Etre disponible pour la durée (16 mois) en ce qui concerne l'étude.

5.2 Critères de non inclusion

N'étaient pas inclus dans l'étude les sujets présentant de critères ci-dessous.

- Toutes personnes fébriles n'ayant pas accepté la goutte épaisse
- Participation simultanée à un essai clinique d'intervention
- L'utilisation chronique d'un médicament ayant une activité antipaludique connue (comme la triméthoprim-sulfaméthoxazole pour prévenir les infections opportunistes associées au SIDA)

- Toute condition qui, de l'avis du PI, mettrait en danger la sécurité ou les droits du participant ou le rendrait incapable de se conformer au protocole.

6. Techniques d'étude et variables mesurées

Les variables sociodémographiques étaient : le sexe, l'âge, l'ethnie, le quartier de résidence.

6.1. Etude clinique

Elle consistait à l'examen clinique et à la prise en charge médicale des participants à l'étude. Au cours de l'examen clinique un interrogatoire suivi d'un examen physique était pratiqué chez les participants.

❖ Matériel

Il était constitué de : thermomètres électroniques, stéthoscopes, tensiomètre, pèse-personne, alcool à 70°, coton hydrophile, seringues (5ml et 10ml), un stock de médicaments (antipaludiques, antipyrétiques, antiémétiques, antibiotiques etc.), une fiche de consentement et un cahier d'observation.

❖ Variables cliniques

Les participants étaient interrogés à la recherche d'antécédents médicaux et de signes en faveur du paludisme comme : la fièvre, les frissons, la céphalée, la douleur abdominale, la diarrhée, la courbature, la nausée, les signes respiratoires, les vomissements et l'absentéisme scolaire. L'examen physique comprenait: la prise de la température axillaire à l'aide d'un thermomètre électronique pour l'identification des cas fébriles, la prise du poids corporel à l'aide d'un pèse-personne, la mesure de la tension artérielle, l'examen de la peau et des phanères à la recherche d'une pâleur d'une déshydratation ou d'un ictère, la mesure de la fréquence respiratoire le pouls, à l'auscultation cardiaque et pulmonaire, au dépistage des cas de splénomégalie par la palpation de la rate à la recherche de splénomégalie.

La splénomégalie a été évaluée selon la classification de Hackett qui est la suivante :

0 = rate non palpable même en inspiration profonde ;

1 = rate palpable en inspiration profonde ;

2 = rate palpable en respiration normale sur la ligne mamelonnaire gauche ne dépassant pas une ligne horizontale passant à égale distance entre le rebord costal et l'ombilic ;

3 = rate descendant au-dessous de cette ligne, sans dépasser la ligne horizontale passant par l'ombilic ;

4 = rate dépassant cette dernière ligne mais ne franchissant pas l'horizontal passant à égale distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne ;

5 = rate descendant en dessous de cette ligne.

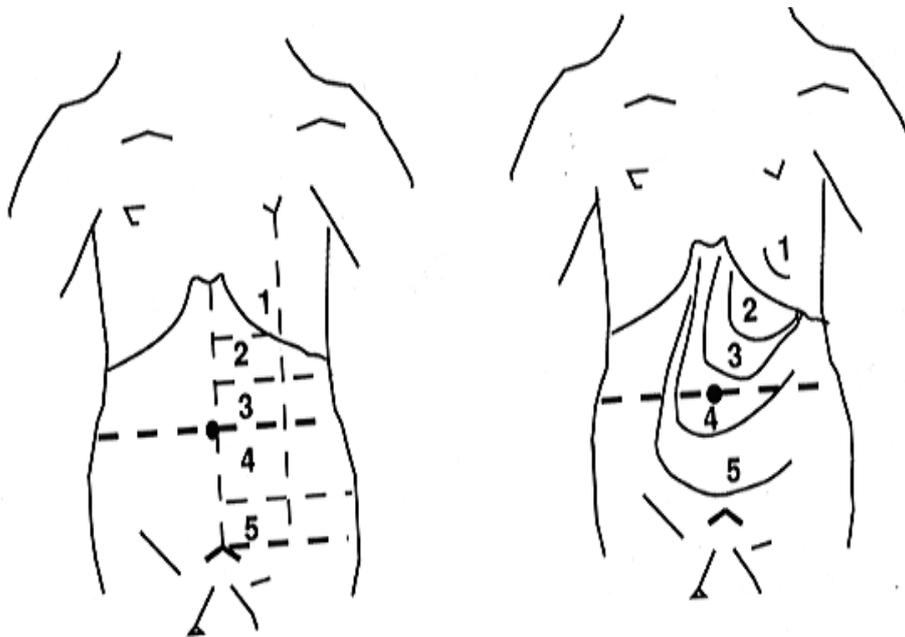


Figure 3 : Classification de la splénomégalie selon Hackett.

❖ **Prise en charge des malades**

Les cas de paludisme simple ont été traités conformément à la politique nationale en la matière avec les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (61). La combinaison de première intention était l'association Artéméther-Luméfantrine avec 4mg/kg d'Artéméther et 24mg/kg de Luméfantrine en deux prises par jour pendant 3 jours consécutifs. A défaut de celui-ci, était utilisée l'autre CTA de première intention, l'association Artésunate/Amodiaquine avec une prise par jour pendant 3 jours. La posologie utilisée était de 4 mg/kg d'Artésunate + 10 mg/kg d'Amodiaquine base.

Les formes graves de paludisme ont été traitées préférentiellement avec l'Artésunate par voie injectable, à défaut avec de l'Artéméther IM ou avec la quinine en perfusion.

Les variables cliniques étaient : la fièvre/frisson, les céphalées, la nausée, les vomissements, la douleur abdominale, la diarrhée, l'arthralgie, la léthargie, les convulsions, les troubles respiratoires, le coma, la température, la pâleur, l'ictère, la déshydratation, la splénomégalie.

6.2 Etude biologique

Elle a consisté au diagnostic du paludisme par la détection des porteurs de *Plasmodium* par la technique de la goutte épaisse et par la biologie moléculaire par la réaction de polymérisation en chaîne (PCR), à la détection des cas d'anémie à l'aide d'un hémoglobinomètre.

6.2.1 Diagnostic du paludisme

❖ **Technique de la goutte épaisse** (selon la technique standard OMS 1982) :

Elle a permis la détermination de l'espèce plasmodiales et de la densité parasitaire.

• **Matériel**

Microscope binoculaire et accessoires (source électrique, stabilisateur, housse de protection), lames porte-objet propres et dégraissées, lancettes stériles, marqueur indélébile ou étiqueteuse + étiquettes crayon de papier, alcool à 70%, solution mère de Giemsa, méthanol absolu, coton hydrophile/compresse, eau désionisée, eau distillée, boîte à lame type OMS, minuterie, huile d'immersion, bac de coloration, éprouvettes graduées, râtelier, gants, blouse de laboratoire, poubelles pour objets tranchants, poubelles sacs plastiques, calculatrice et autres (Table, chaise, stylos, toile pour table de prélèvement ou papier buvard, fiches de report de résultat, classeurs, registre de laboratoire).

• **Mode opératoire**

Les participants étaient installés en position confortable et informés de ce qui va être fait.

Après désinfection d'un doigt (de préférence l'annulaire ou majeur de la main gauche) avec un tampon d'alcool à 70°C ; à l'aide d'un vaccinostyle stérile, on fait une ponction capillaire d'un coup sec ; on exerce une pression sur le doigt piqué ; la première goutte de sang est éliminée à l'aide d'un coton sec, ensuite une goutte de sang est déposée au centre d'une lame étiquetée (portant la date, le numéro et le jour de suivi), à l'aide de l'extrémité d'une autre

lame, des mouvements circulaires et centrifuges sont effectués jusqu'à atteindre un cercle d'environ 1 cm de diamètre. Après les lames sont déposées dans la boîte de collection type OMS pour séchage. Les lames ont été colorées avec le Giemsa dilué à 10% dans l'eau tamponnée pH=7,2 pendant 15 mn à 20 mn.

- **Lecture des lames**

La lecture des lames était faite après séchage à l'aide d'un microscope optique binoculaire (marque Olympus CX 31) à l'objectif 100 avec l'huile d'immersion. La méthode leucocytaire quantitative (sur la base de 7500 leucocytes par mm³ de sang) a été utilisée pour la détermination de la parasitémie. Le nombre de parasites était compté sur 300 leucocytes et la parasitémie exprimée selon la formule suivante : **P=N x GB/L**

P est le nombre de parasites par mm³ de sang

N est le nombre de parasites comptés sur Les leucocytes

L est le nombre de leucocytes comptés (300).

GB est le nombre de leucocytes (globules blancs) dans la formule sanguine du sujet.

Le nombre exact de leucocytes n'ayant pas été déterminé chez les participants au cours des évaluations biologiques, nous avons estimé le nombre moyen de leucocytes à 7500/mm³ de sang.

Pour le calcul de la parasitémie par mm³ de sang nous avons utilisé la formule ci-dessous :

P=N x 7500/ (300) = N x (25).

La densité parasitaire a été déterminée chaque fois que la goutte épaisse est faite, soit au cours de la visite si le participant était malade ou plus tard si participant n'avait pas de signes ou de symptômes de paludisme. Des Procédures Opératoires Standardisés (POS) du MRTTC ont été suivies pour uniformités et une bonne qualité des gouttes épaisses (62).

- ❖ **Technique de biologie moléculaire**

- **Extraction ADN**

Pour la détection par PCR, des échantillons de sang prélevés ont été repérés sur papier filtre Whatman ET31 Chr papier de filtre et soigneusement séchés à température ambiante. Les taches de sang séchées ont été placées dans des sacs individuels en plastiques zippés et conservées à température ambiante .L'ADN a été extrait d'une tache de sang à l'aide des réactifs d'EZ1 DNA tissue kit (Qiagen GmbH, Hilden, Germany) selon les instructions du fabricant.

La procédure d'extraction semi-automatique a été adaptée comme suit :

Dans un tube Eppendorf 1.5 ml contenant des morceaux de papiers de Whatman imbibés de sang ont été ajoutés 350 µl de tampon de lyse G2 (Qiagen) et laisser toute la nuit. Après 10 minutes d'incubation à 100°C pour permettre la lyse complète, les tubes ont été vortexés brièvement puis centrifugés à 10000 g pendant 10 minutes. En suite 200 µl de surnageant ont été transférés dans des tubes à fond plat (Qiagen) et digérés par voie enzymatique à l'aide de 10 µl de protéinase K (Qiagen), puis incubés à 56°C toute la nuit.

La procédure automatisée utilisant l'extracteur EZ1 Advanced XL (QIAGEN Instruments Hombrechtikon, Suisse) avec la carte bactériologique Qiagen ADN et le Kit EZ1 DNA tissue Kit (Qiagen) a été réalisée pendant 15 minutes sans intervention d'un opérateur, comme décrit par le fabricant.

- **Réaction en chaîne par polymérisation en temps réel (PCR en temps réel)**

Les réactions d'amplification ont été réalisées dans un volume total de 20 µl avec 10 µl de Mix Roche (Roche diagnostics GmbH, Mannheim, Allemagne), 0,5 µl de chaque amorce à 20 µM (sens et anti-sens), de 0,5 µl de sonde à 5 µM, de 0,5 µl UDG (Glycosidase Uracil DNA) et 3 µl d'eau distillé et 5 µl ADN.

Un mélange Mix (Master Mix) sans ADN a été utilisé comme témoin négatif pour chaque réaction d'amplification. Les échantillons de patients prouvés positifs aux différentes espèces de *plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. vale*, *P. malariae*) ont été pris comme témoins positifs.

Les analyses ont été réalisées par le système de détection PCR en temps réel CFX96TM et CFX384TM (BIO-RAD, Sciences de la Vie, Marnes-la-Coquette, France). Pour contrôler la qualité de l'extraction et l'absence d'inhibiteur de PCR, des sondes et des amorces ont été utilisées pour amplifier les gènes bactériens de l'ARNn 16S appelé « Toutes bactéries » par la PCR en temps réel, effectué sur une centaine d'ADN extrait (63). Les échantillons ont été validés lorsque le Ct (Cycle Threshold ou cycle seuil) est < 30. Les réactions d'amplification ont été effectuées selon le programme suivant: 5 minutes à 95°C, 5 secondes à 95°C, 30 secondes à 60°C, 39 Cycles pendant 1h01min00.

Les résultats de la PCR en temps réel étaient considérés comme négatifs lorsque la valeur seuil cycle (Ct) dépassait 39 ou lorsqu'aucune courbe d'amplification n'était obtenue.

Cependant, toutes valeurs de Ct < 39 ont été considérées positives. Les cas positifs (présences du genre *plasmodium*) à la PCR en temps réel ont été sélectionnés pour la détection de ou des espèces plasmodiales. Le programme de la réaction d'amplification pour la détection d'espèces plasmodiales a été effectué comme suite : 2 minutes à 50°C, 5 minutes à 95°C, 10 secondes à 95°C, 30 secondes à 54°C, 1 minute à 60°C, 30 secondes à 40°C, 45 Cycles pendant 2h15min00.

Tableau V : Les différentes espèces plasmodiales ciblées pour identification par PCR.

ESPECES	GENES	AMORCE S et SONDES	SEQUENCES	TEMPS D' HIBRIDATIO N
<i>Plasmodium falciparum</i>	18S	Pfalci_F	TAGCATATATATAAAAATTGTTGCAG	60°C
		Pfalci_R	GTTATTCCATGCTGTAGTATTCA	
		Pfalci_P	6FAM- CGGGTAGTCATGATTGAGTTCATT C	
<i>Plasmodium malariae</i>	18S	Pmal_F	TAGCATATATATAAAAATTGTTGCAG	60°C
		Pmal_R	GTTATTCCATGCTGTAGTATTCA	
		Pmal_P	6FAM- TGCATGGGAATTTTGTACTTTGA GT	
<i>Plasmodium ovale</i>	18S	Pova_F	TAGCATATATATAAAAATTGTTGCAG	60°C
		Pova_R	GTTATTCCATGCTGTAGTATTCA	
		Pova_P	6VIC- TGCATTCTTATGCAAAATGTGTT C	
<i>Plasmodium vivax</i>	18S	Pviva_F	TAGCATATATATAAAAATTGTTGCAG	60°C
		Pviva_R	GTTATTCCATGCTGTAGTATTCA	
		Pviva_P	6VIC- CGACTTTGTGCGCATTTCG	
<i>Plasmodium spp.</i>	COX	Plasmo_co x_15_F	AGGAACTCGACTGGCCTACA	60°C
		Plasmo_co x_16_R	CCAGCGACAGCGGTTATACT	
		Plasmo- cox_P	6FAM- CGAACGCTTTTAACGCCTGACATG G	

❖ Détermination du taux d'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine exprimé en (g/dl) a été fait à partir de la ponction capillaire et mesuré à l'aide d'un appareil HemoCue® Hb 301 System.

Désinfection de la pulpe du doigt choisi de la main (de préférence annulaire ou majeur de la main gauche) avec un tampon d'alcool à 70°C; séché en essuyant avec du tampon sec; piqué à l'aide du vaccinostyle stérile à usage unique; sur le doigt piqué une goutte suffisante environ 10µl a été déposée à travers la fente de la micro-cuvette, insertion de la micro-cuvette à l'intérieur de la gâchette puis poussé dans la partie intérieure de l'appareil et la valeur de mesure affichée sur l'écran (64). Les résultats ont été portés dans le questionnaire des participants.

Les variables biologiques étaient : la présence de parasites, la présence de trophozoïtes, l'espèce parasitaire, la présence de schizontes, le taux d'hémoglobine.

6.3 Séries chronologiques

Après agrégation hebdomadaire des épisodes de paludisme et des hauteurs de pluie, des courbes de séries chronologiques ont été tracées.

Pour les séries chronologiques du paludisme asymptomatique, nous avons fait le cumul mensuel du nombre de cas asymptomatiques et celui de précipitations. Les tracés ont été réalisés. Les hauteurs de pluie ont été obtenues au niveau du service d'agriculture de Bandiagara.

Microsoft Excel version 2016 a été utilisée pour concevoir les séries chronologiques.

7. Suivi des participants

Nous avons instauré une surveillance active et passive.

7.1 La surveillance passive

La surveillance passive consistait à la disponibilité continue de soins médicaux de base au centre de recherche BMP. Lorsqu'un participant à l'étude se présente à tout moment au centre de recherche y compris en dehors des heures normales de travail, un médecin de l'équipe de recherche en était informé par le gardien du centre. Au cours de ces visites, un examen clinique était effectué. Si le participant présentait des symptômes compatibles avec le

paludisme, une goutte épaisse était faite à partir d'une ponction digitale et la lame avait été lue immédiatement.

7.2 La surveillance active

La surveillance active consistait des visites mensuelles programmées (tous les 28 jours \pm 7 jours) pour la détection des porteurs asymptomatiques du parasite et des cas d'anémie. A chaque visite, un médecin de l'étude évaluait les participants. Un examen clinique effectué et un prélèvement sanguin au bout du doigt (environ 0,2ml) fait pour la réalisation de la goutte épaisse, la détermination du taux d'hémoglobine et la confection d'un confetti pour des analyses moléculaires. Ces gouttes épaisses n'étaient pas lues immédiatement à moins que des symptômes du paludisme ne soient présents. Les infections asymptomatiques étaient donc détectées rétrospectivement.

A l'inclusion et à chaque fois que le diagnostic de paludisme est confirmé par la goutte épaisse, un prélèvement de sang veineux était effectué sur les participants à l'étude. Le sang était aussi recueilli sur papier buvard pour l'étude de la biologie moléculaire. Deux à trois ml de sang veineux était prélevés chez les enfants âgés de 6 mois à 2 ans, tandis que 4 à 5ml de sang étaient prélevés chez les participants âgés de plus de 2 ans.

8. Définition des cas de paludisme

8.1 Accès palustre

L'épisode de paludisme clinique a été défini par la présence de symptômes généralement compatibles avec le paludisme (y compris, mais non limité aux maux de tête, aux douleurs corporelles, à la fièvre, aux frissons, à une faiblesse), associé à la présence du parasite au stade asexué quelle que soit la température corporelle.

8.2 Paludisme asymptomatique

Le paludisme asymptomatique a été défini par la présence d'un stade parasitaire sexué ou asexué en l'absence d'un symptôme évocateur de paludisme et de toute autre cause de fièvre.

8.3 Anémie

Au regard des pratiques du MRTC pour les études épidémiologiques, l'anémie modérée est définie par un taux d'hémoglobine inférieure à 10g/dl. L'anémie sévère est définie par un taux d'hémoglobine inférieure à 5 g/dl chez les enfants.

9. Considérations éthiques

Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie.

Après la permission de la communauté, le consentement éclairé de chaque volontaire était obtenu avant toute procédure d'étude.

Les investigateurs seniors ont rendu des visites d'information au préfet (représentant du gouvernement national), au maire, aux directeurs d'école, à chaque chef de quartier, au médecin chef du district sanitaire, au directeur du centre de médecine traditionnelle et au responsable de l'association des thérapeutes traditionnels de Bandiagara au cours de laquelle des explications ont été données sur l'étude.

Le parent-tuteur a clairement compris ce qui lui a été expliqué sur le protocole et après qu'il ou elle a donné l'accord de participation de son enfant à l'étude le formulaire de consentement a été rempli. Pour les enfants de plus de 13 ans, après qu'il ou qu'elle a clairement compris ce qui a été expliqué et d'accord pour participer à l'étude, le formulaire d'assentiment a été rempli.

Le parent des enfants, il ou elle a préféré apposer son empreinte digitale. La partie distale de son pouce gauche a été appliquée contre un encrier et posée dans l'espace réservée à cet effet sur le formulaire de consentement/d'assentiment éclairé. La signature ou l'empreinte digitale confirme que le consentement/l'assentiment basé sur une information est bien comprise.

10. Analyse des données

Les données ont été collectées sur des cahiers d'observation individuels. Les paramètres cliniques ont été directement notés dans les cahiers tandis que les données biologiques ont d'abord été collectées sur des documents sources puis transcrites dans les cahiers d'observation. Les données ont saisi sur Microsoft Access 2013. Pour assurer le contrôle de qualité des données, un monitoring interne des données a été effectué et les requêtes générées ont été corrigées. Les logiciels Stata version 16.0 et IBM SPSS Statistics 23 ont été utilisés pour l'analyse des données. Les séries chronologiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2013.

Les tableaux et figures ont été faits à partir du logiciel Microsoft Word et Excel 2013. Le test du Chi² de Pearson a été utilisé pour comparer certaines variables. Le seuil de signification statistique α était fixé à 5%.

V. Résultats

5.1 Résultats globaux

Notre étude s'est portée sur un total de 300 enfants suivis pendant 16 mois d'octobre 2017 à décembre 2018 dans la ville de Bandiagara.

5.2 Résultats descriptifs

5.2.1 Caractéristiques sociodémographiques

Tableau VI: Répartition des participants selon le sexe

Population	Fréquence	Pourcentage (%)	Sexe ratio
Masculin	146	48,7	
Féminin	154	51,3	
Total	300	100,0	1,01

Le sexe féminin était majoritaire avec 51,3% (154/300) dont le sexe ratio était 1,01 en faveur du sexe féminin.

Tableau VII: Répartition des participants selon la classe d'âge

Population	Fréquence	Pourcentage (%)
6mois– 5ans	102	34,0
6 – 10ans	114	38,0
11 – 15ans	84	28,0
Total	300	100,0

Les enfants âgés de 6-10ans prédominaient dans notre étude soit 38%(114/308) suivi des enfants de 6 mois – 5 ans 34% (102/300) contre 28% (84/300) pour les enfants de 11-15ans.L'âge moyen était de 7,44 ans avec des extrêmes de 6 mois à 15 ans.

Tableau VIII: Répartition des participants selon l'ethnie.

Population	Fréquence	Pourcentage (%)
Dogon	200	66,7
Sonrhäï	28	9,3
Peulh	17	5,7
Dafing	14	4,7
Bambara	13	4,3
Soninké	7	2,3
Minyanka	6	2,0
Senoufo	3	1,0
Haoussa	3	1,0
Tamashek	3	1,0
Bellah	2	0,7
Bobo	1	0,3
Malinké	1	0,3
Mossi	1	0,3
Gana	1	0,3
Total	300	100,0

L'ethnie dogon était la plus représentée avec 66,7% (200/300) dans notre étude.

Tableau IX: Répartition des participants selon la résidence.

Population	Fréquence	Pourcentage(%)
Quartier 1	53	17,7
Quartier 2	30	10,0
Quartier 3	59	19,7
Quartier 4	9	3,0
Quartier 5	14	4,6
Quartier 6	6	2,0
Quartier 7	50	16,6
Quartier 8	13	4,3
Quartier 9	39	13,0
Quartier 10	27	9,0
Total	300	100

Au total, 19,7% (59/300) de l'effectif des participants d'étude résidaient dans le quartier 3 de Bandiagara.

5.2.2 Caractéristiques de la population selon les résultats parasitologiques

Tableau X: La prévalence du portage asymptomatique de *Plasmodium* selon la microscopie au cours du suivi actif.

Population	Fréquence	Pourcentage (%)
GE négative	4261	97.2
GE positive	122	2.8
Total	4383	100

La prévalence globale du portage asymptomatique selon la goutte épaisse était de 2.8% (122/4383) dans notre étude.

Tableau XI: La prévalence du portage asymptomatique de *Plasmodium* selon la PCR au cours du suivi actif.

Population	Fréquence	Pourcentage (%)
PCR négative	4180	95.4
PCR positive	203	4.6
Total	4383	100

La prévalence globale du portage asymptomatique selon la PCR était de 4.6% (203/4383) dans notre étude.

Tableau XII: Distribution mensuelle de l'indice plasmodique (IP) selon la microscopie et la PCR.

Mois	Goutte épaisse			PCR		
	n	%	N	n	%	N
oct-17	26	8,9	292	35	12	292
nov-17	6	2,1	287	10	3,5	287
déc-17	2	0,7	281	8	2,8	281
janv-18	5	1,8	283	9	3,2	283
févr-18	5	1,8	280	5	1,8	280
mars-18	3	1,1	270	7	2,6	270
avr-18	2	0,7	287	5	1,7	287
Début mai 2018	3	1,2	254	8	3,1	254
Fin mai 2018	2	0,7	281	4	1,4	281
juin-18	2	0,7	285	7	2,5	285
juil-18	6	2,3	256	10	3,9	256
août-18	8	3,1	257	14	5,4	257
sept-18	18	6,8	266	24	9	266
oct-18	14	5,2	270	24	8,9	270
nov-18	9	3,3	270	18	6,7	270
déc-18	11	4,2	264	15	5,7	264
Total	122	2,8	4383	203	4,6	4383

De manière globale, la prévalence du paludisme selon la goutte épaisse était de 2,8% (122/4383) contre 4,6% (203/4383) pour la PCR. L'IP le plus élevé à la goutte épaisse a été

observé au début de l'étude en octobre 2017 avec 8,9% (26/292) tandis qu'avec la PCR le plus élevé a été observé également en octobre 2017 avec 12% (35/292).

Tableau XIII : Répartition des parasites selon l'espèce plasmodiale (par microscopie).

Espèces plasmodiales	Fréquence	Pourcentage
<i>Plasmodium falciparum</i>	199	98
<i>Plasmodium ovale</i>	3	1,5
<i>Plasmodium malariae</i>	1	0,5
<i>Plasmodium vivax</i>	0	0
Total	203	100

P. falciparum était majoritaire avec 98% (199/203), suivi de *P. ovale* et *P. malariae* avec respectivement 1,5% (3/203) et 0,5% (1/203) dans notre étude.

5.2.3 Caractéristiques de la population selon les résultats cliniques

Tableau XIV: Prévalence de la fièvre au cours du suivi actif.

Mois	Négative	Positive	Pourcentage	Total
Octobre 2017	297	3	1.0	300
Novembre 2017	291	7	2.3	298
Décembre 2017	293	5	1.6	298
Janvier 2018	294	3	1.0	297
Février 2018	296	3	1.0	299
Mars 2018	294	3	1.0	297
Avril 2018	294	2	0.6	296
Début mai 2018	291	6	2.0	297
Fin mai 2018	290	7	2.3	297
Juin 2018	290	4	1.3	294
Juillet 2018	277	6	2.0	283
Août 2018	278	5	1.7	283
Septembre 2018	274	10	3.5	284
Octobre 2018	273	12	4.2	285
Novembre 2018	269	13	4.6	282
Décembre 2018	274	8	2.8	282
Total	4575	97	2.1	4672

La forte prévalence de cas fébrile a été observée au mois de novembre avec 4,6% (13/282) contre 0,6% (2/296) au mois d'avril 2018. D'une manière globale la prévalence de la fièvre au cours du suivi actif était de 2,01%.

Tableau XV: La prévalence de l'anémie (taux d'hémoglobine $\leq 10\text{g/dl}$) au cours du suivi actif.

Population	Fréquence	Pourcentage (%)
Anémie-	4556	97.6
Anémie+	111	2.4
Total	4667	100

La prévalence globale de l'anémie au cours du suivi actif était de 2,4% (111/4667) dans notre étude.

Tableau XVI: Prévalence de la splénomégalie (volume de la rate ≥ 1) au cours du suivi actif.

Splénomégalie	Fréquence	Pourcentage (%)
splénomégalie -	4672	99.98
splénomégalie +	1	0.02
Total	4673	100

Seulement un cas de splénomégalie a été observé à la fin du mois de mai 2018.

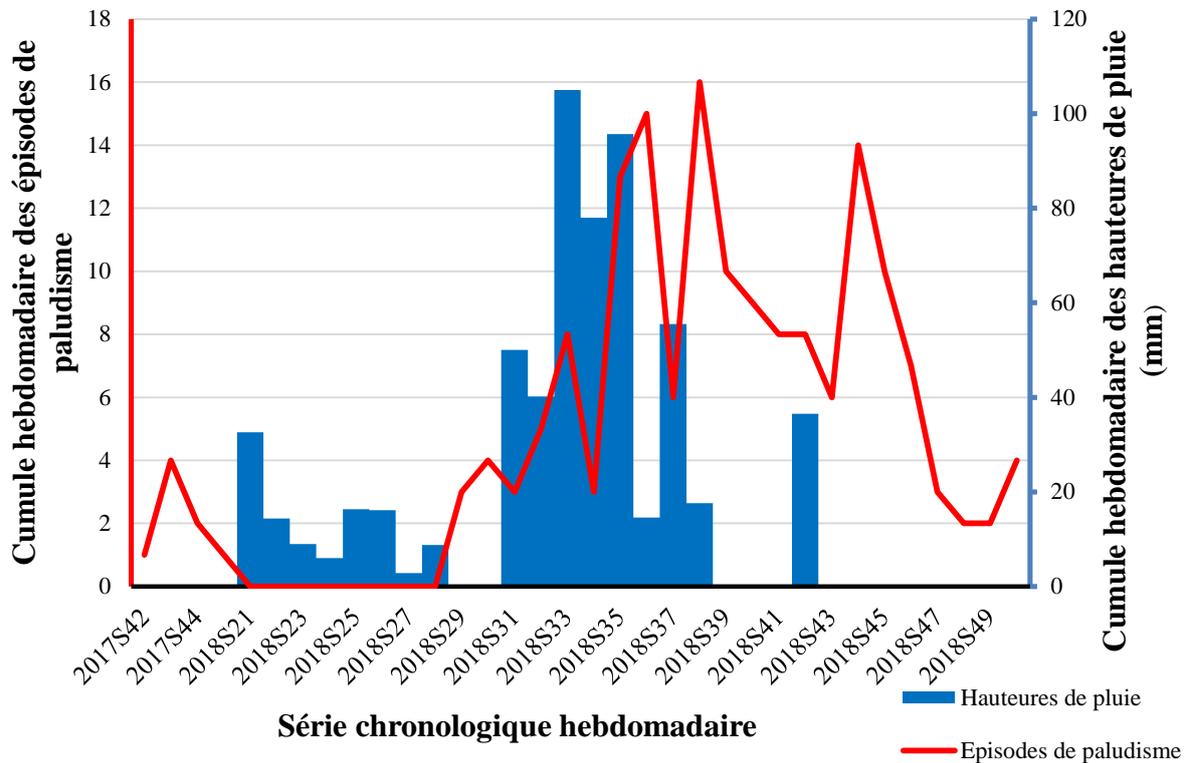


Figure 4 : Séries chronologiques des cas de paludisme en fonction de la pluviométrie.

Au début de l'étude (42^{ème} semaine de 2017, mois d'octobre) il ne pleuvait plus. Cependant, les enfants souffraient de paludisme. Le dernier cas de paludisme de l'année 2017 a été enregistré à la 48^{ème} semaine.

En 2018, les pluies ont commencé à la 21^{ème} semaine (24 mai 2018). Au cours des deux dernières semaines de juillet, aucune pluie n'a été enregistrée pendant qu'il y avait des cas de paludisme (39^{ème} semaine 2018).

Les pluies étaient fréquentes de la 31^{ème} à la 39^{ème} semaine (2018S31-2018S39) ce qui correspondait au mois d'août. Le pic des épisodes cliniques de paludisme a été observé à la 39^{ème} semaine (dernière semaine de septembre). Aucune pluie n'a été enregistrée, de la 39^{ème} à la 41^{ème} semaine. La pluie s'est arrêtée à la semaine 42^{ème} (14 octobre). Cependant, des cas de paludisme étaient observés jusqu'à la fin de l'étude (décembre 2018).

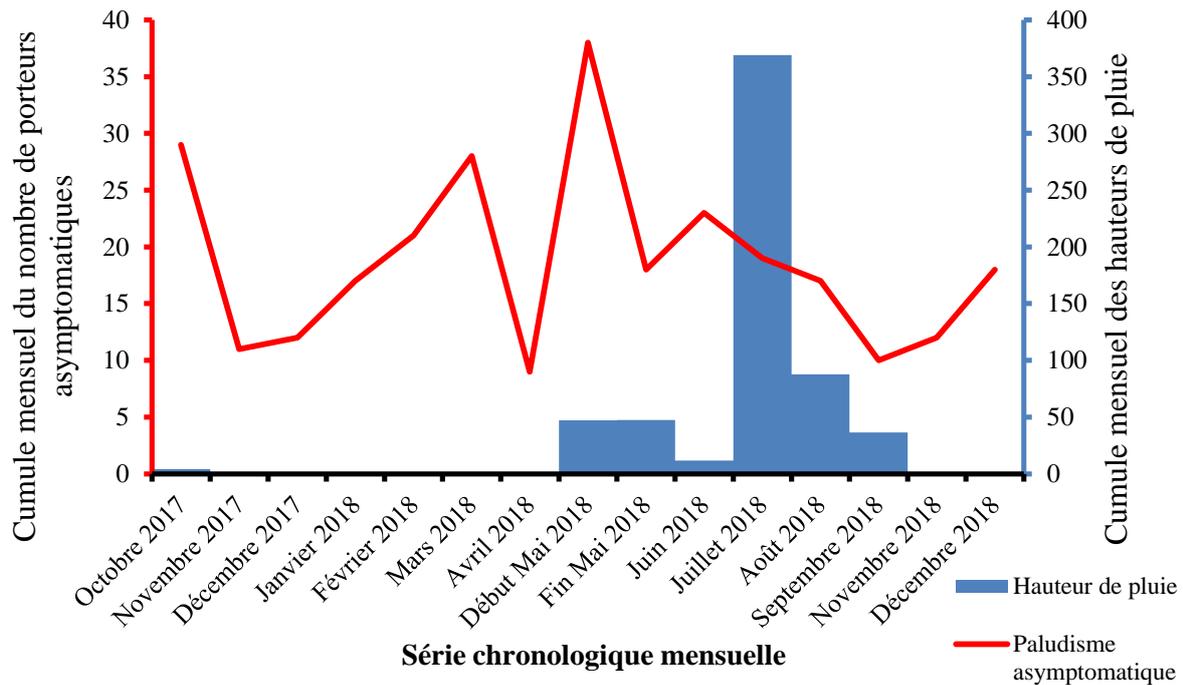


Figure 5 : Séries chronologiques du portage asymptomatique de *Plasmodium* en fonction de la pluviométrie.

Pendant toute la durée de l'étude, il y avait constamment des porteurs asymptomatiques de *Plasmodium* indépendamment de la saison.

5. 3 Résultats analytiques :

Tableau XVII: Distribution de la fièvre par classe d'âge au cours du suivi actif.

Fièvre	6 mois - 5 ans		6 - 10 ans		> 10 ans		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Fièvre -	1281	25	1860	36,4	1972	38,6	5113	100
Fièvre +	141	37,1	142	37,4	97	25,5	380	100
Total	1422	25,9	2002	36,4	2069	37,7	5493	100

La prévalence de la fièvre chez les enfants de 6 mois - 5 ans était similaire à celui des enfants âgés de 6-10 ans avec respectivement 37,1% (141/380) et 37,4% (142/380). Cette prévalence était de 25,5% chez les enfants âgés d'au moins 10 ans. Il existait une différence statistiquement significative entre les classes d'âge, avec $Chi2 = 35,9 ; p < 0,001$.

Tableau XVIII: Distribution de la présence de *Plasmodium* par microscopie selon la classe d'âge au cours du suivi actif.

Goutte épaisse	6 mois - 5 ans		6 - 10 ans		> 10 ans		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
GE -	1060	24,4	1634	37,6	1647	38	4341	100
GE +	62	19,4	99	31,1	158	49,5	319	100
Total	1122	24,1	1733	37,2	1805	38,7	4660	100

L'IP le plus élevé a été observé chez les enfants âgés d'au moins 10 ans 49,5% (158/319) parmi les cas de goutte épaisse positive. Il existait une différence statistiquement significative dans la distribution de l'IP entre les classes d'âge, avec $Chi2 = 16,9 ; p < 0,001$.

Tableau XIX: Distribution de la présence de *Plasmodium* par PCR selon la classe d'âge au cours du suivi actif.

PCR	6 mois - 5 ans		6 - 10 ans		> 10 ans		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
PCR -	1105	25,2	1644	37,5	1638	37,3	4387	100
PCR +	13	6,4	60	29,6	130	64,0	203	100
Total	1118	24,4	1704	37,1	1768	38,5	4590	100

L'IP le plus élevé a été observé chez les enfants âgés d'au moins 10 ans 64,0% (130/203) étaient les plus représentés parmi les cas de PCR positive. Il existait une différence statistiquement significative entre les classes d'âge, avec $Chi^2 = 67,3 ; p < 0.001$.

Tableau XX : Distribution l'anémie par la classe d'âge au cours du suivi actif.

Anémie	6 mois - 5 ans		6 - 10 ans		> 10 ans		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Anémie -	1054	23,1	1717	37,7	1785	39,2	4556	100
Anémie +	71	64,0	16	14,4	24	21,6	111	100
Total	1125	24,1	1733	37,1	1809	38,8	4667	100

Parmi les enfants anémiés, ceux âgés de 6 mois à 5 ans étaient les plus représentés avec 64,0% (71/111) comparés aux autres classes d'âge. Il existait une différence statistiquement significative entre les classes d'âges par rapport à l'anémie, avec $Chi^2 = 99,4 ; p < 0,001$.

Tableau XXI : Répartition des cas fébriles selon la présence de *Plasmodium* à la microscopie au cours de l'étude.

Fièvre	GE -		GE +		Total
	n	%	n	%	
Fièvre -	4266	98,3	72	1,7	4338
Fièvre +	294	92,2	25	7,8	319
Total	4560	97,9	97	2,1	4657

Parmi les cas fébriles, 7,8% (25/319) avaient une goutte épaisse positive. Il existait une différence statistiquement significative entre le portage de *Plasmodium* et la fièvre, avec $Chi^2=19,3$; $p<0,001$.

Tableau XXII : Répartition des cas d'anémie selon de la présence de *Plasmodium* à la microscopie au cours de l'étude.

Anémie	GE -		GE +		Total
	n	%	n	%	
Anémie -	4233	97,6	102	2,4	4335
Anémie +	311	97,5	8	2,5	319
Total	4544	94,9	110	2,3	4786

Parmi les cas d'anémie, 2,5% (8/319) avaient une goutte épaisse positive. Il n'existait pas une différence statistiquement significative entre le portage de *Plasmodium* et la survenue de l'anémie, avec $Chi2 = 3,7 ; p < 0,05$.

Tableau XXIII: Répartition des cas fébriles en fonction de l'anémie.

Classe d'âge	Anémie -		Anémie +		Total
	n	%	n	%	n
Fièvre -	4488	97,7	105	2,3	4593
Fièvre +	197	96,1	8	3,9	205
Total	4685	97,6	113	2,4	4798

Parmi les cas fébriles, 3,9% (8/205) avaient une anémie. Nous n'avons pas trouvé un lien statistiquement significatif entre la survenue de la fièvre et l'anémie, $\chi^2 = 2.2$; $p < 0,05$.

VI. Commentaires et discussion

Site d'étude :

Le choix de la ville de Bandiagara se justifiait par le fait qu'elle est à la fois un site sentinelle du PNLN et aussi un site de recherche du MRTN. La ville a servi de cadre à de nombreuses études sur le paludisme, des études d'observations aux essais cliniques de vaccins antipaludiques y compris un essai vaccinal de phase 2 chez les enfants (65, 66). Ces différentes études ont permis une bonne caractérisation du paludisme.

Caractéristiques de la population d'étude :

Au cours de cette étude notre échantillon exhaustif était 300 enfants. La prédominance du sexe féminin (51,3%), ce même constat a été fait par COULIBALY et al à Bandiagara en 2014 ; par IDRIS et al au Kenya en 2016 et par KANWUGU et al au Ghana en 2019 (67,68,69). Cela pourrait s'expliquer par la participation massive de filles au dépistage. La classe d'âge de 6-10ans était majoritaire avec 38% (114/308) dans notre étude. La fièvre n'était présente que chez 2,1%, ce même constat a été observé par SIFFT et al au Rwanda en 2016 (70) et l'ethnie dogon était majoritaire. La classe d'âge de plus de 10ans était la plus touchée par le paludisme, ce même constat a été observé par IDRIS et al au Kenya en 2016 (68). *P. falciparum* était l'espèce plasmodiale majoritaire dans notre étude, ce même constat a été fait par COULIBALY et al à Bandiagara en 2014 et par GOLASSA et al en Ethiopie en 2015 (67,71). Un seul cas de splénomégalie était trouvé dans notre étude, ce même constat cas de splénomégalie a été observé par STARZENGRUBER et al au BANGLADESK en 2014 qui avait trouvé 18,6% (72) et par IDRIS et al au Kenya en 2016 qui avait trouvé 38,9% (68). Ces différences avec nos résultats pourraient s'expliquer par des approches méthodologiques différentes. L'étude de STARZENGRUBER a concerné 1418 participants pendant la première enquête et 436 participants pendant la deuxième enquête dans 21 villages, celle d'IDRIS a concerné 5 sites et plus de 2000 participants, menés entre 2012 et 2014. Le pic de transmission était d'Aout à Novembre dans notre étude, le même phénomène a été observé par COULIBALY et al et NIANGALY et al à Bandiagara en 2014 (25,59).

Prévalence du paludisme

Les indices plasmodiques selon la PCR étaient plus élevés que ceux obtenus selon la goutte épaisse. Cette élévation de l'indice plasmodique par la PCR s'explique par le fait que la PCR est une technique plus sensible que la goutte épaisse donc elle détecte plus de parasites. La prévalence globale du portage asymptomatique de *Plasmodium* par PCR était de 4,6% (203/4383) au cours du suivi actif dans notre étude. Cet indice est inférieur à ceux rapportés par COULIBALY et al à Bandiagara en 2014 (67) avant la mise à échelle de la CPS avec 10,7%, 12,9%, 24,1% et 13,3% respectivement en 2009, 2010, 2011 et 2012. Un résultat similaire rapporté par NIANG et al au Sénégal en 2017 3,75% (23/612), 12,44% (90/723) et 6,41% (45/702) en juillet 2013, juin 2014 et juin 2015[62]; par COALSON et al au Malawi en 2016 8,3% en saison sèche et 18,6% saison des pluies (73). Ces différences avec les nôtres pourraient s'expliquer par des approches méthodologiques différentes. Pour COULIBALY, les participants ont été suivis de juin 2009 à janvier 2015; COALSON, les participants ont été suivis pendant la saison sèche (sept-oct.) 2012 et la saison des pluies (avril-mai) 2013.

La prévalence globale du portage asymptomatique de *Plasmodium* par microscopie était de 2,8% (122/4383) au cours du suivi actif dans notre étude, comparable à ceux de 2016 par REK et al à Ouganda 7,4%, 9,4% et 28,8% (74); en 2013 par GOLASSA et al en Ethiopie 3,7% (54/1 453) (75) et en 2010 par HARRIS et al en Australie 2,7% (256/9491) (76).

L'IP le plus élevé a été observé chez les enfants âgés de plus de 10 ans 64,0% (130/203). Classiquement les IP les plus élevés étaient observés chez les enfants de moins de 5 ans. Il semble que ce groupe d'âge est de moins en moins susceptible au paludisme à Bandiagara et que les grands enfants le sont plus. Cette élévation de l'indice plasmodique dans le groupe d'âge de plus de 10 ans pourrait s'expliquer par le fait que le groupe d'âge inférieur à celui de 10 ans est sous la pression de la chimio prévention du paludisme saisonnier et serait donc moins affecté par le paludisme.

En 2014, COULIBALY et al avaient rapporté une stabilité de l'incidence du paludisme à Bandiagara et ce malgré l'intensification des mesures de prévention et de contrôle du paludisme depuis 2004, telle que l'utilisation des MILD, l'amélioration du diagnostic par l'utilisation des TDR et la disponibilité des CTA pour la prise en charge des cas de paludisme (67).

L'ajout de la CPS à ces outils de lutte et de prévention semble avoir un impact positif sur la transmission du paludisme.

Il faut signaler que le district sanitaire de Bandiagara a aussi bénéficié en 2017 d'une campagne de distribution gratuite de MILDA et de la pulvérisation intra-domiciliaire.

Avec la baisse des indicateurs paludométriques notamment l'IP consécutive à la mise à échelle des stratégies de lutte contre le paludisme, l'ajout de biologie moléculaire à l'outil diagnostique peut s'avérer nécessaire pour le monitoring de l'efficacité des programmes de lutte.

Prévalence de l'anémie

La prévalence globale de l'anémie au cours du suivi actif était de 2,4% dans notre étude. Notre résultat diffère de ceux rapportés par COULIBALY et al à Bandiagara en 2014 qui avait trouvé respectivement 9,7%, 13,8%, 6,2%, 6,9% et 24,9% en 2009, 2010, 2011, 2012 et 2013 (77) chez les enfants âgés d'au moins 5 ans; par TOURE et al à Sélingué en 2016 avec 72 (28,2%), 76 (34,4%) et 99 (20,9%), 39 (20,2%) en 2010 et 2011 (78); par AKIYAMA et al à la République démocratique de Congo (RDC) en 2016 avec 28,8% (79). Cette différence pourrait s'expliquer en partie par la clairance du *Plasmodium* (dont la multiplication entraîne une hémolyse) par les médicaments de la CPS bien que l'anémie soit multifactorielle.

Séries chronologiques du paludisme

La série chronologique des cas de paludisme maladie confirme la saisonnalité du paludisme à Bandiagara (80). Cette observation est l'une des caractéristiques du paludisme dans la zone sahélienne (80).

La série chronologique des cas asymptomatiques plaide en faveur d'un potentiel de transmission continue du paludisme à Bandiagara. Les porteurs asymptomatiques constituent de véritables réservoirs de parasite. Au Mali, il n'existe pas de politique de gestion des cas asymptomatiques de paludisme. Pour tendre vers l'élimination du paludisme, les porteurs asymptomatiques de *Plasmodium* devraient être ciblés par des stratégies au niveau du programme national de lutte contre le paludisme.

VII. Limites de l'étude

L'absence de données entomologiques constitue une limite de cette étude.

VIII. Conclusion

L'incidence du paludisme et du portage asymptomatique du *Plasmodium* restent faible à Bandiagara. Une réduction de la transmission du paludisme à Bandiagara a été observée suite à la mise en œuvre des stratégies de lutte entre autre celle de la chimioprévention du paludisme saisonnier. Cependant la présence permanente de porteurs asymptomatiques de *Plasmodium* atteste de l'existence d'un réservoir parasitaire qui maintien la transmission.

IX. Perspectives

Pour tendre vers une élimination du paludisme, il est nécessaire d'étendre la chimioprévention du paludisme saisonnier aux grands enfants et de concevoir des stratégies de lutte ciblant les porteurs asymptomatiques.

X. Recommandations

Au terme de notre étude, nous formulons quelques recommandations :

Aux autorités :

- Mettre en place des laboratoires équipés des outils moléculaires pour le diagnostic du paludisme.
- Maintenir les stratégies préventives de lutte contre le paludisme
- Étendre la chimioprévention du paludisme saisonnier aux enfants de plus de 5 ans.
- Élaborer des stratégies de lutte ciblant les porteurs asymptomatiques de *Plasmodium*.

Aux chercheurs :

- Entreprendre une étude entomologique à Bandiagara,
- Utiliser la PCR pour l'amélioration du diagnostic du paludisme au niveau des sites sentinelles et/ou des sites de recherche.

Références

1. Report World Health Organization WHO 2019-eng (1). Page: 232 pdf.
2. Organisation mondiale de la santé. World malaria report 2018. 2018.
3. Tiono AB, Guelbeogo MW, Sagnon NF, Nébié I, Sirima SB, Mukhopadhyay A, et al. Dynamics of malaria transmission and susceptibility to clinical malaria episodes following treatment of Plasmodium falciparum asymptomatic carriers: results of a cluster-randomized study of community-wide screening and treatment, and a parallel entomology study. BMC Infect Dis. déc 2013;13(1):535.
4. Paludisme au Mali: « plus de 1700 décès enregistrés en 2018 » - Studio Tamani : Toutes les voix du Mali : articles, journaux et débats en podcast [Internet]. [cité 26 août 2019]. Disponible sur: <https://www.studiotamani.org/index.php/themes/societe/19768-paludisme-au-mali-des-avancees-enregistrees-dans-la-lutte-contre-la-maladie>
5. Traore SF, Sissoko MS, Diawara TH, Dicko A. CO-DIRECTRICE : DIRECTEUR DE THESE : :69.
6. Bernabeu M, Gomez-Perez GP, Sissoko S, Niambélé MB, Haibala AA, Sanz A, et al. Plasmodium vivax malaria in Mali: a study from three different regions. Malar J. 2012;11(1):405.
7. Enquête Démographique et de Santé (EDSM) 2018 PR115. Page: 70.pdf.
8. Organisation mondiale de la santé. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme, 2016-2030. 2015.
9. Greenwood BM, Fidock DA, Kyle DE, Kappe SHI, Alonso PL, Collins FH, et al. Malaria: progress, perils, and prospects for eradication. J Clin Invest. 1 avr 2008;118(4):1266-76.
10. Niang M, Thiam LG, Sane R, Diagne N, Talla C, Doucoure S, et al. Substantial asymptomatic submicroscopic Plasmodium carriage during dry season in low transmission areas in Senegal: Implications for malaria control and elimination. PloS One. 2017;12(8):e0182189.
11. Sissoko MS, Sissoko K, Kamate B, Samake Y, Goita S, Dabo A, et al. Temporal dynamic of malaria in a suburban area along the Niger River. Malar J. déc 2017;16(1):420.
12. Nagalo K, Dao F, Minodier P, Sawadogo O, Sanon H, Tall FH, et al. Le paludisme congénital maladie à Plasmodium falciparum : aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et pronostiques à Ouagadougou, Burkina Faso. Pan Afr Med J [Internet]. 2014 [cité 30 août 2019];18. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/18/47/full/>
13. Pierrotti LC, Levi ME, Di Santi SM, Segurado AC, Petersen E. Malaria Disease Recommendations for Solid Organ Transplant Recipients and Donors: Transplantation. févr 2018;102:S16-26.

14. Medecine Tropicale (Paludisme) Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 2/12/2018 www.medecinotropicale.com. Pages: 30.pdf.
15. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL) 2014. Pages: 27.pdf.
16. G M. The Epidemiology and Control of Malaria. *Epidemiol Control Malar* [Internet]. 1957 [cité 26 déc 2019]; Disponible sur: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19582900392>
17. Mouchet J, Blanchy S, Rakotonjanabelo A, Ranaivoson G, Rajaonarivelo E, Laventure S, et al. [Epidemiological stratification of malaria in Madagascar]. *Arch Inst Pasteur Madagascar*. 1993;60(1-2):50-9.
18. Doumbo O. Epidémiologie du paludisme au Mali : étude de la chloroquinorésistance, essai de stratégie de contrôle basée sur l'utilisation de rideaux imprégnés de perméthrine associée au traitement systématique des accès fébriles [Internet] [thesis]. Montpellier 2; 1992 [cité 26 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/1992MON20039>
19. Développement et Santé | Paludisme et grossesse [Internet]. [cité 26 déc 2019]. Disponible sur: <https://devsante.org/articles/paludisme-et-grossesse>
20. Diallo M, Dabo C a. T, Saye R, Yattara O, Diarra MA, Kayentao K, et al. [Randomized clinical trial of two malaria prophylaxis regimens for pregnant women in Faladie, Mali]. *Med Trop Rev Corps Sante Colon*. oct 2007;67(5):477-80.
21. Sullivan AD, Nyirenda T, Cullinan T, Taylor T, Harlow SD, James SA, et al. Malaria Infection during Pregnancy: Intrauterine Growth Retardation and Preterm Delivery in Malawi. *J Infect Dis*. 1999;179(6):1580-3.
22. Bronner U, Divis PC, Farnert A, Singh B. Swedish traveller with Plasmodium knowlesi malaria after visiting Malaysian Borneo: a case report. *Malar J*. 2009;8(1):15.
23. Ta TH, Hisam S, Lanza M, Jiram AI, Ismail N, Rubio JM. First case of a naturally acquired human infection with Plasmodium cynomolgi. *Malar J*. 24 févr 2014;13:68.
24. Howes RE, Battle KE, Mendis KN, Smith DL, Cibulskis RE, Baird JK, et al. Global Epidemiology of Plasmodium vivax. *Am J Trop Med Hyg*. 28 déc 2016;95(6 Suppl):15-34.
25. Niangaly A, Gunalan K, Ouattara A, Coulibaly D, Sá JM, Adams M, et al. Plasmodium vivax Infections over 3 Years in Duffy Blood Group Negative Malians in Bandiagara, Mali. *Am J Trop Med Hyg*. 7 sept 2017;97(3):744.
26. Sutherland CJ, Tanomsing N, Nolder D, Oguike M, Jennison C, Pukrittayakamee S, et al. Two nonrecombining sympatric forms of the human malaria parasite Plasmodium ovale occur globally. *J Infect Dis*. 15 mai 2010;201(10):1544-50.
27. Su X. Human malaria parasites: are we ready for a new species? *J Infect Dis*. 15 mai 2010;201(10):1453-4.

28. Servonnet A, Rapp C, Delacour H, Bigaillon C, Pilo JE, Mérens A. [Plasmodium knowlesi: an emerging species in humans?]. *Med Sante Trop.* déc 2012;22(4):417-21.
29. Druilhe P, Trape JF, Leroy JP, Godard C, Gentilini M. [Two accidental human infections by Plasmodium cynomolgi bastianellii. A clinical and serological study]. *Ann Soc Belg Med Trop.* déc 1980;60(4):349-54.
30. Grellet G. Marc Gentilini, Bernard Duflo et al., Guy Charmot (préface), *Médecine tropicale. Rev Tiers Monde.* 1987;28(110):465-6.
31. SY, O. SY, O. Etude de quelques aspects épidémiologiques et environnementaux du paludisme au Sénégal - Ousmane Sy [Internet]. [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: https://www.memoireonline.com/05/09/2057/m_Etude-de-quelques-aspects-epidemiologique-environnementaux-paludisme-senegal15.html
32. Angrisano et al; Malaria parasite colonisation of the mosquito midgut – Placing the Plasmodium ookinete centre stage. Pages: 9. 03 March 2012; journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijparapdf.
33. Debord T, Imbert P, Saissy JM, Roué R. Conduite pratique du traitement antiparasitaire d'une forme grave de paludisme à Plasmodium falciparum. *Médecine Mal Infect.* 1 déc 1999;29:S356-71.
34. Miller LH, Baruch DI, Marsh K, Doumbo OK. The pathogenic basis of malaria. *Nature.* févr 2002;415(6872):673-9.
35. Looareesuwan S, Merry AH, Phillips RE, Pleehachinda R, Wattanagoon Y, Ho M, et al. Reduced erythrocyte survival following clearance of malarial parasitaemia in Thai patients. *Br J Haematol.* déc 1987;67(4):473-8.
36. Warrell DA. Pathophysiology of severe falciparum malaria in man. *Parasitology.* janv 1987;94(S1):S53-76.
37. Clark IA, Alleva LM, Mills AC, Cowden WB. Pathogenesis of malaria and clinically similar conditions. *Clin Microbiol Rev.* juill 2004;17(3):509-39, table of contents.
38. Sitprija V. Nephropathy in falciparum malaria. *Kidney Int.* déc 1988;34(6):867-77.
39. Parasitic Adaptation Of Pathogenic Fungi To Mammalian Hosts Volume 13, Issue 2 173. *Critical Reviews in Microbiology* Downloaded from informahealthcare.com by University of Guelph on 06/07/12 For personal use only. Pages: 46.
40. Argy N, Houzé S. Paludisme grave: de la physiopathologie aux nouveautés thérapeutiques. *J Anti-Infect.* mars 2014;16(1):13-7.
41. Directives pour le traitement du paludisme, 2e édition. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2010. Malaria vector control and personal protection: report of a WHO Study Group. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 936). Guide pratique pour la prise en charge du paludisme grave, 3e édition. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013. Ces documents sont

- disponibles sur le site Web du Programme mondial de lutte antipaludique de l'OMS à l'adresse <http://www.who.int/malaria>. Pages: 13.pdf.
42. Severe Malaria, *Tropical Medicine and International Health* is published by John Wiley & Sons., 19 (Suppl. 1), 7–131 The World Health Organization retains copyright and all other rights in the manuscript of this article as submitted for publication 2014. doi:10.1111/tmi.12313. Pages: 125.
 43. Durieux M-F. Diagnostic biologique du paludisme. *Actual Pharm.* mars 2018;57(574):25-9.
 44. Strady C. Groupe de travail n°1 : Quelles sont les tendances épidémiologiques mondiales et nationales (coordination : B. Pradines). :71.
 45. Véronique D. Haute Autorité de santé. 2016;104.
 46. TDR | World Malaria Day Bulletin from TDR Director John Reeder [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 10 août 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/tdr/news/2019/world-malaria-day-bulletin/en/>
 47. Directives Nationales Pour La Prise En Charge Des Cas De Paludisme Au Mali Juin 2016. Pages: 32.pdf.
 48. PMC E. Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 avr 2000;94 Suppl 1:S1-90.
 49. Fougere É, Faucher J-F. Traitement et prophylaxie du paludisme en pratique. *Actual Pharm.* mars 2018;57(574):36-9.
 50. Price RN, Nosten F, Luxemburger C, ter Kuile FO, Paiphun L, Price RN, et al. Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility. *The Lancet.* juin 1996;347(9016):1654-8.
 51. Les Combinaisons thérapeutiques antipaludiques, Rapport de l'Organisation mondiale de la santé, Genève_2001.35_fre. Pages: 38.pdf.
 52. [who-severe-malaria-tmih-supplement-2014.pdf](#).
 53. World Health Organization et Global Malaria Programme - 2011 - Bonnes pratiques d'achat pour les antipaludéens à .pdf.
 54. Joseph Pryce, Paul Hine. L'artésunate-pyronaridine pour le traitement du paludisme non compliqué à Plasmodium falciparum (P falciparum) [Internet]. Base de données Cochrane des revues systématiques, janvier 2019. [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: [/fr/CD006404/INFECTN_lartesunate-pyronaridine-pour-le-traitement-du-paludisme-non-complique-plasmodium-falciparum-p](#)
 55. Adjuik M, Agnamey P, Babiker A, Borrmann S, Brasseur P, Cisse M, et al. Plasmodium falciparum malaria in African children: a randomised,. *THE LANCET.* 2002;359:8.
 56. Who. Guide pratique troisième édition de prise en charge du paludisme grave.

57. Traitement de pré transfert du, paludisme grave avec de l'artésunate, par voie rectale; OCTOBRE 2017 (REV. OCTOBRE 2018). Traitement de pré transfert du paludisme grave avec de l'artésunate par voie rectale; OCTOBRE 2017 (REV. OCTOBRE 2018). :8.
58. Traitement de pré transfert du paludisme grave avec de l'artésunate par voie rectale. WHO/HTM/GMP/2017.19 © OMS 2017. Certains droits réservés. La présente publication est disponible sous la licence CC BY-NC-SA 3.0 IGO. :8.
59. Coulibaly D, Travassos MA, Tolo Y, Laurens MB, Kone AK, Traore K, et al. Spatio-Temporal Dynamics of Asymptomatic Malaria: Bridging the Gap Between Annual Malaria Resurgences in a Sahelian Environment. *Am J Trop Med Hyg.* 6 déc 2017;97(6):1761-9.
60. Lyke KE, Dicko A, Kone A, Coulibaly D, Guindo A, Cissoko Y, et al. Incidence of severe *Plasmodium falciparum* malaria as a primary endpoint for vaccine efficacy trials in Bandiagara, Mali. *Vaccine.* août 2004;22(23-24):3169-74.
61. Plan Stratégique de lutte contre le paludisme 2013-2017 PNLP.pdf.
62. SOP GE FS _version amendée_Août2011doc selon MRTC/DEAP/Point-G/Mali.
63. Dridi B, Henry M, El Khéchine A, Raoult D, Drancourt M. High Prevalence of *Methanobrevibacter smithii* and *Methanosphaera stadtmanae* Detected in the Human Gut Using an Improved DNA Detection Protocol. *Dobrindt U, éditeur. PLoS ONE.* 17 sept 2009;4(9):e7063.
64. SOPhemocue.doc selon MRTC/DEAP/Point-G/Mali.
65. Thera MA, Doumbo OK, Coulibaly D, Laurens MB, Ouattara A, Kone AK, et al. A field trial to assess a blood-stage malaria vaccine. *N Engl J Med.* 15 sept 2011;365(11):1004-13.
66. Laurens MB, al LM et. Inhibition de la croissance de *Plasmodium falciparum* spécifique à la souche chez les enfants maliens immunisés avec un vaccin contre le paludisme au stade sanguin. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 7 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28282396>
67. Coulibaly D, Travassos MA, Kone AK, Tolo Y, Laurens MB, Traore K, et al. Stable malaria incidence despite scaling up control strategies in a malaria vaccine-testing site in Mali. *Malar J.* 2014;13(1):374.
68. Idris ZM, Chan CW, Kongere J, Gitaka J, Logedi J, Omar A, et al. High and Heterogeneous Prevalence of Asymptomatic and Sub-microscopic Malaria Infections on Islands in Lake Victoria, Kenya. *Sci Rep.* 14 2016;6:36958.
69. Kanwugu ON, Helegbe GK, Aryee PA, Abdul-Karim A, Anaba F, Ziblim Z, et al. Prevalence of Asymptomatic Malaria among Children in the Tamale Metropolis: How Does the PfHRP2 CareStart™ RDT Perform against Microscopy? *J Trop Med.* 2019;2019:6457628.

70. Siftt KC, Geus D, Mukampungu C, Mugisha JC, Habarugira F, Fraundorfer K, et al. Asymptomatic only at first sight: malaria infection among schoolchildren in highland Rwanda. *Malar J.* 14 nov 2016;15(1):553.
71. Golassa L, Baliraine FN, Enweji N, Erko B, Swedberg G, Aseffa A. Microscopic and molecular evidence of the presence of asymptomatic *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* infections in an area with low, seasonal and unstable malaria transmission in Ethiopia. *BMC Infect Dis.* déc 2015;15(1):310.
72. Starzengruber P, Fuehrer H-P, Ley B, Thriemer K, Swoboda P, Habler VE, et al. High prevalence of asymptomatic malaria in south-eastern Bangladesh. *Malar J.* déc 2014;13(1):1-10.
73. Coalson JE, Walldorf JA, Cohee LM, Ismail MD, Mathanga D, Cordy RJ, et al. High prevalence of *Plasmodium falciparum* gametocyte infections in school-age children using molecular detection: patterns and predictors of risk from a cross-sectional study in southern Malawi. *Malar J.* 4 nov 2016;15(1):527.
74. Rek J, Katrak S, Obasi H, Nayebare P, Katureebe A, Kakande E, et al. Characterizing microscopic and submicroscopic malaria parasitaemia at three sites with varied transmission intensity in Uganda. *Malar J.* 15 sept 2016;15(1):470.
75. Golassa L, Enweji N, Erko B, Aseffa A, Swedberg G. Detection of a substantial number of sub-microscopic *Plasmodium falciparum* infections by polymerase chain reaction: a potential threat to malaria control and diagnosis in Ethiopia. *Malar J.* déc 2013;12(1):352.
76. Harris I, Sharrock WW, Bain LM, Gray K-A, Bobogare A, Boaz L, et al. A large proportion of asymptomatic *Plasmodium* infections with low and sub-microscopic parasite densities in the low transmission setting of Temotu Province, Solomon Islands: challenges for malaria diagnostics in an elimination setting. *Malar J.* 7 sept 2010;9(1):254.
77. Coulibaly D, Travassos MA, Kone AK, Tolo Y, Laurens MB, Traore K, Diarra I, Niangaly A, Daou M, Dembele A, Sissoko M, Guindo B, Douyon R, Guindo A, Kouriba B, Sissoko MS, Sagara I, Plowe CV, Doumbo OK, Thera MA. Stable malaria incidence despite scaling up control strategies in a malaria vaccine-testing site in Mali. *Malar J.* 2014 Sep 19;13:374. PMID: 25238721; PMCID: PMC4180968.
78. TOURE. M et al. Saisonnalité et évolution de la prévalence et de l'incidence du paludisme selon l'âge dans les villages de Binko et Carrière près du lac à Selingué, au Mali. - PubMed - NCBI. Saisonnalité et évolution de la prévalence et de l'incidence du paludisme selon l'âge dans les villages de Binko et Carrière près du lac à Selingué, au Mali. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 8 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27091046>
79. Akiyama T, Pongvongsa T, Phrommala S, Taniguchi T, Inamine Y, Takeuchi R, et al. Asymptomatic malaria, growth status, and anaemia among children in Lao People's Democratic Republic: a cross-sectional study. *Malar J.* 18 oct 2016;15(1):499.

80. Coulibaly D, Rebaudet S, Travassos M, Tolo Y, Laurens M, Kone AK, et al. Spatio-temporal analysis of malaria within a transmission season in Bandiagara, Mali. *Malar J.* 1 mars 2013;12(1):82.

Annexes

Figure 6 : Extracteur d'ADN EZI Advanced XL (**Source :** Photo prise à l'IHU, Marseille)

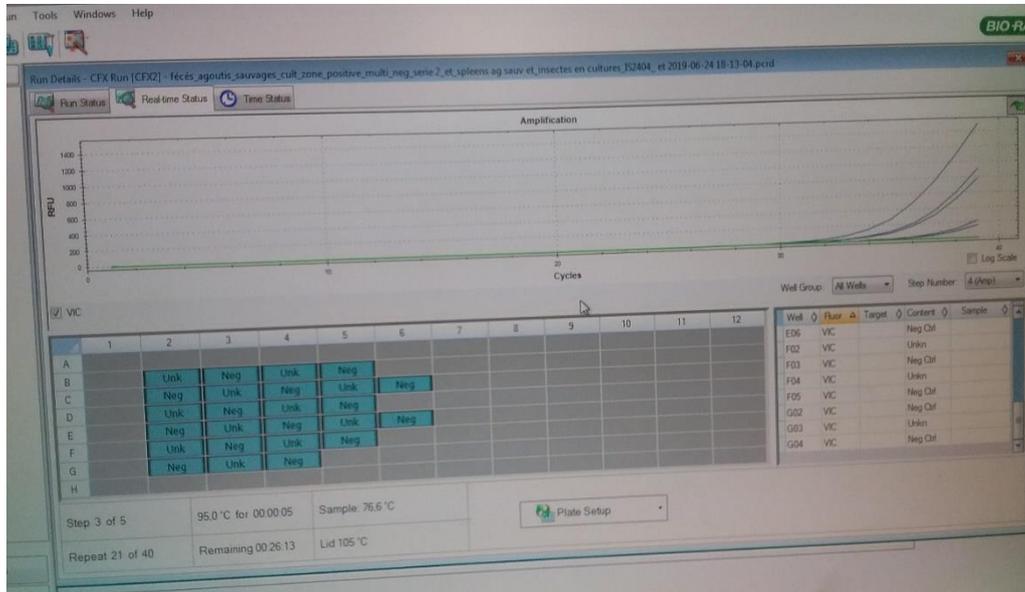


Figure 7 : Courbe de la PCR en temps réel (Source : Photo prise à l'institut hospitalo-universitaire infection méditerranée (IHU) Marseille).

Numéro Participant/ *Participant number* ID ____ _

Initiales du participant/*Participant initials* _____

Numéro du passage/Round number: _____

Utilisation de la dynamique spatio-temporelle pour une optimisation des interventions de lutte contre le paludisme

CRF du passage transversal

Date de visite : ____ / ____ / ____ (jj/mmm/aaaa)

Visit Date (dd/mmm/yyyy)

Renseignements démographiques/*Demographic information*

Date de naissance: ____ / ____ / ____ (jj/mmm/aaaa)/(dd/mmm/yyyy)	Age : ____ <input type="checkbox"/> mois/ <i>months</i> <input type="checkbox"/> ans/ <i>years</i> <i>Age</i>	Quartier : ____ <i>Neighborhood</i>	
Sexe/ <i>Gender</i> : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin <i>Male Female</i>	Ethnie : _____ <i>Ethnicity</i>	1=1 ^{er} quartier 2=2 ^{eme} quartier 3=3 ^{eme} quartier 4=4 ^{eme} quartier 5=5 ^{eme} quartier	6=6eme quartier 7=7eme quartier 8=8eme quartier 9=ATTBougou 10=Lafiabougou
Coordonnées géographiques <i>Geographic coordinates</i>	Altitude/ <i>Altitude</i> : _____ Latitude/ <i>Latitude</i> : _____ Longitude/ <i>Longitude</i> : _____		

Symptômes/*Symptoms*

Fièvre/frissons/<i>Fever/chills</i>	<input type="checkbox"/> 0= Non/ <i>No</i> <input type="checkbox"/> 1= Oui/ <i>Yes</i>	Maux de tête/<i>Headaches</i>	<input type="checkbox"/> 0= Non/ <i>No</i> <input type="checkbox"/> 1= Oui/ <i>Yes</i>
Vomissements/<i>Vomiting</i>	<input type="checkbox"/> 0= Non/ <i>No</i> <input type="checkbox"/> 1= Oui/ <i>Yes</i>	Diarrhée/ <i>Diarrhea</i>	<input type="checkbox"/> 0= Non/ <i>No</i> <input type="checkbox"/> 1= Oui/ <i>Yes</i>
Douleurs abdominales <i>Abdominal pain</i>	<input type="checkbox"/> 0= Non/ <i>No</i> <input type="checkbox"/> 1= Oui/ <i>Yes</i>	Signes respiratoires <i>Respiratory symptoms</i>	<input type="checkbox"/> 0= Non/ <i>No</i> <input type="checkbox"/> 1= Oui/ <i>Yes</i>
Convulsions/ <i>Seizures</i>	<input type="checkbox"/> 0= Non/ <i>No</i> <input type="checkbox"/> 1= Oui/ <i>Yes</i>	Léthargie/<i>Lethargy</i>	<input type="checkbox"/> 0= Non/ <i>No</i> <input type="checkbox"/> 1= Oui/ <i>Yes</i>
Autres symptômes <i>Other symptoms</i>	<input type="checkbox"/> 0= Non/ <i>No</i> <input type="checkbox"/> 1= Oui/ <i>Yes</i> Si Oui, décrire : _____ <i>If yes, describe</i>		

Numéro Participant/ *Participant number* ID ____

Initiales du participant/*Participant initials* _____

Numéro du passage/*Round number*: _____

Examen physique/Physical exam

Température axillaire ____ , ____ °C <i>Axillary temperature</i>	Déshydratation <input type="checkbox"/> 0=Non/ <i>No Dehydration</i> <input type="checkbox"/> 1=Oui/ <i>Yes</i>	Ictères/Jaunisse <input type="checkbox"/> 0=Non/ <i>No Icterus/Jaunidice</i> <input type="checkbox"/> 1=Oui/ <i>Yes</i>
Pâleur (anémie) <input type="checkbox"/> 0=Non/ <i>No Anemia/Pallor</i> <input type="checkbox"/> 1=Oui/ <i>Yes</i>	Ictères/Jaunisse <input type="checkbox"/> 0=Non/ <i>No</i> <input type="checkbox"/> 1=Oui/ <i>Yes</i>	Œdème <input type="checkbox"/> 0=Non/ <i>No Edema</i> <input type="checkbox"/> 1=Oui/ <i>Yes</i>
Stade de la splénomégalie (Hackett) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <i>Spleen Size (Hackett)</i>		
Autres signes <i>Other signs</i>	<input type="checkbox"/> 0= Non/ <i>No</i> <input type="checkbox"/> 1= Oui/ <i>Yes</i> Si Oui, décrire : _____ _____ <i>If yes, describe</i>	

Examen de Laboratoire/ Laboratory Tests

Goutte épaisse positive / Positive Thick Smear: <input type="checkbox"/> 0= Non <input type="checkbox"/> 1= Oui		
Espèce(s) de parasite identifiée (s) : _____ <i>Parasite Species Identified</i>	<input type="checkbox"/> 1= <i>P. falciparum (P f)</i> <input type="checkbox"/> 2= <i>P. malariae (P m)</i> <input type="checkbox"/> 3= <i>P. ovale (P o)</i> <input type="checkbox"/> 4= <i>P. vivax</i> <input type="checkbox"/> 5= <i>Pf + P m</i>	<input type="checkbox"/> 6= <i>P f + P o</i> <input type="checkbox"/> 7= <i>P f + P v</i> <input type="checkbox"/> 8= <i>P m + P o</i> <input type="checkbox"/> 9= <i>P m + P v</i> <input type="checkbox"/> 10= <i>Pf+ P m + P o</i>
Parasitémie Pf/Pf <i>Parasite enumeration :</i>	_____ parasites/ <input type="checkbox"/> 1	
Parasitémie Pm/Pm <i>Parasite enumeration :</i>	_____ parasites/ <input type="checkbox"/> 1	
Parasitémie Po/Po <i>Parasite enumeration :</i>	_____ parasites/ <input type="checkbox"/> 1	
Parasitémie Pv/Pv <i>Parasite enumeration :</i>	_____ parasites/ <input type="checkbox"/> 1	
Gamétocytes/Gametocytes: ____ ____/ <input type="checkbox"/> 1	Schizontes/ Schizonts: <input type="checkbox"/> 0= Non/ <i>No</i> <input type="checkbox"/> 1= Oui/ <i>Yes</i>	
Confettis/Filter papers: <input type="checkbox"/> 0= Non/ <i>No</i> <input type="checkbox"/> 1= Oui/ <i>Yes</i> <i>Sang veineux/venous blood</i> <input type="checkbox"/> 0= Non/ <i>No</i> <input type="checkbox"/> 1= Oui/ <i>Yes</i>		

Initiales de investigateur clinique: _____ Initiales de l'investigateur de laboratoire: _____

Physician initials

Lab staff initials

Fiche signalétique

Nom: KONATE

Prénom: Ahmed Mohamed

Email:ahmedmkonate04@gmail.com

Pays d'origine : MALI

Titre de la thèse : Dynamique de l'infection palustre dans une étude de cohorte d'enfant à Bandiagara, Mali

Année universitaire : 2019-2020

Ville de soutenance : Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FMOS/FAPH de Bamako

Source d'intérêt : Santé publique, Parasitologie-Mycologie

➤ **Résumé**

Le paludisme reste un problème majeur de santé publique et un fardeau économique important.

Notre travail avait pour but de mettre à jour des paramètres épidémiologiques de transmission du paludisme dans le contexte de mise à échelle de stratégies préventives. Nous avons mené une étude de cohorte prospective longitudinale pour évaluer la dynamique de l'infection palustre d'enfants d'octobre 2017 à décembre 2018 résidant à Bandiagara, Mali. La population d'étude a concerné les enfants âgés de 6 mois à 15 ans, un total de 300 participants.

L'indice plasmodique le plus élevé à la microscopie et la PCR a été observé au début de l'étude en octobre 2017 respectivement 8,9% (26/292) et 12% (35/292).

La prévalence globale du paludisme selon la microscopie et la PCR au cours du suivi actif était respectivement 2,8% (122/4383) et 4,6% (203/4383). La classe d'âge de plus 10 ans était la plus touchée par le paludisme dans notre étude.

La prévalence globale de l'anémie au cours du suivi actif était de 2,4 % (111/4667).

Une réduction de la transmission du paludisme à Bandiagara a été observée suite à la mise en œuvre des stratégies de lutte entre autre celle de la chimioprévention du paludisme saisonnier. Cependant la présence permanente de porteurs asymptomatiques de *Plasmodium* atteste de l'existence d'un réservoir parasitaire qui maintien la transmission.

Mots clés : Paludisme, portage asymptomatique, prévalence, microscopie, PCR

Name: KONATE

First name: Ahmed Mohamed

Country: MALI

Title: Dynamics of malaria infection in a child cohort study in Bandiagara, Mali

Academic year: 2019-2020

City of defense: Bamako

Deposit local: FMOS/FAPH library, Mali

Department: Public health, parasitology-mycology

Abstract:

Malaria remains a major public health issue and a significant economic burden.

The aim of our work was to update epidemiological parameters of malaria transmission in the context of scaling up preventive strategies. We conducted a prospective longitudinal cohort study to assess the dynamics of malaria infection of children from October 2017 to December 2018 living in Bandiagara, Mali. The study population included children aged 6 months to 15 years, a total of 300 participants.

The highest plasmodic index on microscopy and PCR was observed at the start of the study in October 2017, 8.9% (26/292) and 12% (35/292) respectively.

The overall malaria prevalence by microscopy and PCR during active follow-up was 2.8% (122/4383) and 4.6% (203/4383) respectively. The age group over 10 years was the most affected by malaria in our study.

The overall prevalence of anemia during active follow-up was 2.4% (111/4667).

A reduction in malaria transmission in Bandiagara was observed due to the implementation of control strategies including seasonal malaria chemoprevention. However, the permanent presence of asymptomatic Plasmodium carriers confirms the existence of a parasite reservoir that maintains transmission.

Key words: Malaria, asymptomatic carriage, prevalence, microscopy, PCR

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !!!